

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-504339

(P2001-504339A)

(43) 公表日 平成13年4月3日(2001.4.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 2 3 L 1/05		A 2 3 L 1/04	
A 2 3 G 1/00		A 2 3 G 1/00	
A 2 3 L 2/52		A 2 3 L 2/00	F
2/62			L

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願平10-522771	(71) 出願人	アボット・ラボラトリーズ アメリカ合衆国、イリノイ・60064-3500、 アボット・パーク、アボット・パーク・ロ ード・100、チャド・0377/エイ・ビー・ 6・デュー2
(86) (22) 出願日	平成9年11月13日(1997.11.13)	(72) 発明者	モリス、ジェフリー・ジー アメリカ合衆国、オハイオ・43224、コロ ンバス、メルローズ・アベニュー・1668
(85) 翻訳文提出日	平成10年12月22日(1998.12.22)	(72) 発明者	デウイル、ノーマネラ・テイ アメリカ合衆国、オハイオ・43220、アッ パー・アーリントン、クレアモント・コー ト・2580
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 7 / 2 0 6 1 8	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 2 0 7 5 1		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成10年5月22日(1998.5.22)		
(31) 優先権主張番号	0 8 / 7 4 8 , 3 1 5		
(32) 優先日	平成8年11月13日(1996.11.13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, JP, MX		

(54) 【発明の名称】 液体栄養剤の物理的安定性を改善するためのゲランガム

(57) 【要約】

改善された物理的安定性をもつ液体完全栄養剤を開示する。完全栄養剤は流動性でありながら、再分散しにくい沈殿を形成せずにミネラル、不溶性繊維及びココア末等のフレーバー剤を懸濁することができる。本発明は、10～500ppmの濃度のゲランガムの使用を含む。ゲランガムは単独で十分であるが、カラゲナン及び／又はカルボキシメチルセルロース等の他の安定剤も完全栄養剤に加えてもよい。

【特許請求の範囲】

1. a) 懸濁ミネラルを含み、懸濁ミネラルを含めた総固形分が約5～約35重量%である液体栄養混合物と、
b) 約10～約500ppmの濃度で液体栄養組成物中に存在するゲランガムから主に構成される安定化系を含む液体栄養組成物。
2. 前記ゲランガムの前記濃度が約20～400ppmである請求項1に記載の液体栄養組成物。
3. 前記ゲランガムの前記濃度が約50～約100ppmである請求項2に記載の液体栄養組成物。
4. 前記ゲランガムの前記濃度が約75ppmである請求項2に記載の液体栄養組成物。
5. 前記ゲランガムがKelco Gel (登録商標) ゲランガムとして知られるゲランガムの群から選択される請求項1に記載の液体栄養組成物。
6. a) 懸濁ミネラル (但し懸濁ミネラルを含めた総固形分は約10～約30重量%とする) と、
b) 約175～約350ppmの濃度で液体栄養組成物中に存在するゲランガムから構成される安定化系と、
c) 食物繊維、大豆多糖及びココア末を含む群から選択される少なくとも1種のミネラルを含む請求項1に記載の液体栄養組成物。
7. 大豆多糖を含む食物繊維が0.5～5重量%存在しており、ココア末が0.5～5重量%存在している請求項6に記載の液体栄養組成物。
8. 前記液体栄養組成物が約500cal/l～約2000cal/lの熱量をもつ請求項1に記載の液体栄養組成物。
9. 前記液体栄養組成物が約10～20%タンパク、25～40%脂肪及び40～60%炭水化物の熱量分布をもつ請求項1に記載の液体栄養組成物。
10. a) i) 懸濁ミネラルを含み、前記懸濁ミネラルを含めた栄養混合物の総固形分が約10～約35重量%である液体栄養混合物と、ii) 約10～500ppmの濃度で前記液体栄養組成物中に存在するゲランガムを含む混合物を調製

する段階と、

b) 前記段階 a) から得られた液体栄養組成物を殺菌処理条件にかける段階と、
その後、

c) 実質的に沈殿のない前記液体栄養組成物を無菌パッケージングする段階を含む液体栄養組成物の製造方法。

11. 前記液体栄養組成物が更にカラゲナンを含む請求項10に記載の方法。

12. 改善された物理的安定性をもつ完全栄養液体製剤であって、前記液体製剤が安定化系を含み、前記安定化系は前記液体製剤が約0.1～約1.0 dyn/cm²の実測降伏応力値をもつに十分低く且つ最小限の沈殿でミネラル、繊維及びフレーバー剤を懸濁するに十分高い濃度である10～500 ppmの濃度のゲランガムを含む前記製剤。

13. 約5～約35重量%の濃度で懸濁ミネラルを含む請求項12に記載の完全栄養液体製剤。

14. 懸濁ミネラルが約10～約30重量%の濃度で存在する請求項13に記載の完全栄養液体製剤。

15. 前記安定化系がカルボキシメチルセルロースとカラゲナンから選択される1員を更に含み、前記ゲランガムの濃度が前記安定化系の約5重量%未満である請求項14に記載の完全栄養液体製剤。

16. 沈殿の少ない完全栄養液体食品であって、少なくとも1:

4のゲランガム対カラゲナン重量比でゲランガムとカラゲナンを含み、前記ゲランガムが約10～約500 ppmの濃度であり、前記液体食品が0.05 Pa.s未満の粘度をもつ前記食品。

17. 前記ゲランガムの濃度が約50～約100 ppmであり、ゲランガムとカラゲナンの重量比が少なくとも1:5であり、前記製剤の粘度が0.04 Pa.s未満である請求項16に記載の完全栄養食品。

18. 完全栄養液体製剤の沈殿低減方法であって、

a) ゲランガムを緩衝系で水和する段階と、

b) タンパクスラリー、炭水化物スラリー、脂肪スラリー及びその混合物から選択されるスラリーと前記水和ゲランガムを混合し、ゲランガムスラリーを形成する段階と、 c) 前記ゲランガムを1種以上のスラリー及び／又はプレミックスと混合し、約10～約35重量%の総固形分を含み、約0.1～約1.0 dyn/cm²の降伏応力をもつ完全栄養液体製剤を形成する段階を含む前記方法。

19. a) 約50～90重量%のタンパク水解物と、約50重量%以下の1種以上の無傷のタンパクから構成されるタンパク

系と、

b) 脂肪源と、

c) 炭水化物系と、

d) 175～350 ppmの濃度のゲランガムを含む安定剤系を含む液体栄養剤。

20. 前記タンパク水解物が大豆水解物、乳タンパク水解物及びその混合物の群から選択される請求項19に記載の栄養剤。

21. 前記脂肪源がキャノーラ油、中鎖トリグリセリド、海産物油、植物油及びその混合物から選択される請求項20に記載の栄養剤。

22. 炭水化物系が澱粉、麦芽デキストリン、スクロース、大豆多糖及びその混合物の群から選択される請求項20に記載の栄養剤。

23. 安定剤系が濃度225～275 ppmのゲランガムから主に構成され、前記ゲランガムがKelco Gel F (登録商標)である請求項19に記載の栄養剤。

24. 完全栄養液体製剤へのゲランガムの添加方法であって、

a) (i) ゲランガムの水中分散液又は(ii) ゲランガムと糖の水中分散液を形成する段階と、

b) a) で形成した分散液に金属イオン封鎖剤を加え、溶液を形成する段階と、

c) 付加成分を加え、完全栄養液体製剤を形成する段階を含む前記方法。

25. 段階a) (i) におけるゲランガムと糖の重量比が1:20～1:10で

あり、金属イオン封鎖剤がクエン酸ナトリウムである請求項24に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

液体栄養剤の物理的安定性を改善するためのゲランガム技術分野

本発明は液体製剤、より詳細には栄養的に完全であり、改善された物理的安定性をもつ液体製剤に関する。

発明の背景

液体栄養産業は年商数十億ドルの産業である。乳児用製剤と医療用栄養剤がこの産業の大部分を占める。乳児用製剤や医療用栄養剤等の「完全栄養」剤は必要レベルのミネラル、ビタミン、タンパク、炭水化物及び脂肪を許容可能な容量で人体に提供するように、有意レベルのこれらの栄養素を含んでいることが必要である。これらの完全栄養剤は製剤摂取者の単独栄養源を構成することができる。カルシウムやリン等の所定のミネラルの存在は栄養剤の効力に極めて重要である。しかし、これらの高レベルのミネラル、タンパク及び脂肪の存在は、これらの製剤の製造及び使用に多数の重大な問題を生じる。

完全栄養液体製剤はクリーム化と沈殿の問題に悩まされてきた。クリーム化は液体栄養剤中の脂肪球が製品の上部に浮遊す

るときに生じる。これらの脂肪球は硬化し、供給チューブやニップルを詰まらせる恐れがある。沈殿では、液体栄養剤の種々の不溶性成分が製品容器の底部に沈殿する。特に問題となるのは、カルシウム、リン、繊維及びフレーバー末（例えばココア）の沈殿である。ココア末は特に沈殿し易く、沈殿すると再分散しにくい。沈殿が硬化し、「非分散性沈殿」として知られるセメント型物質になると、これらの成分の沈殿は一層悪化する。非分散性沈殿の問題は3点あり、（1）非分散性沈殿は容器を震盪しても再溶解しないことが多いので、液体栄養剤が栄養不足になり、（2）沈殿は供給チューブ又はニップルを塞ぎ、（3）製品外観が悪化し、例えば消費者には「腐っている」ように見える。

液体栄養産業は従来、主にカラゲナンやセルロース等の安定剤の使用により沈殿の低減に努めてきた。従来技術の安定剤系を使用すると非分散性沈殿の形成は遅れるが、防止するには至っていない。本発明の1つの特徴は、ゲランガムが沈

沈殿
を防止する

殿を完全に防ぐ訳ではないとしても、有意量の非分散性沈殿を形成せずに震盪後に沈殿を再分散できるという知見にある。

完全栄養剤の沈殿とクリーム化の問題に対処するために多数

の安定化系が提案されている。しかし、これらの手段は成果が限られている。従来公知の安定化系はミネラル、繊維及びフレーバー末の懸濁時間を延ばすことはできるが、最終的に溶解することはできない。不溶分の安定化系又は懸濁剤としては、イナゴマメガム、グアーガム、カルボキシメチルセルロース、 λ -カラゲナン、コンニャク粉等が一般に使用されている。これらの安定剤は「非ゲル化」又は「弱ゲル化」型として知られている。これらの安定剤は許容可能な懸濁レベルに達するにはかなり高い添加率（1200 ppm以上）が必要であり、その結果、高粘度（ $> 50 \text{ cps}$ 又は $0.05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ）になる。

完全栄養液体製剤の物理的安定性に関連する問題に対処するために、液体栄養剤に加える塩類又はミネラルの微粉化も検討されている。微粉化では塩類及び／又はミネラルを約 $1 \mu\text{m}$ (10^{-6} m 又は「ミクロン」) 以下の粒度に粉砕する。塩類及び／又はミネラルの粒度を小さくすると沈殿しにくくなると考えられる。しかし、このアプローチは費用がかかり、一旦沈殿が生じると、一般には容器を震盪しても再分散できない。

カラゲナン、カルボキシメチルセルロース及びグアーガム等の安定剤の使用は固体食品に関して周知である。しかし、固体

食品では沈殿やクリーム化は液体栄養剤に比べると殆ど問題にならない。また、カラゲナン及び／又はヒドロコロイドを使用すると、液体栄養剤の所望粘度及び流動性に影響がある。

種々のレベルの剪断応力下の液体経腸栄養剤の粘度は非常に重要な特徴である。高レベルの剪断応力下で高粘度の製品（ $> 0.05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 又は 50 cps ）は経管供給やニップル供給には有効ではない。本明細書及び請求の範囲において「低粘度」なる用語は室温及び 60 rpm で #1 スピンドルを使用するブロックフィールド粘度計で測定した場合に約 $0.05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (50 cps) 未満の粘

度をもつ液体栄養剤を意味する。「降伏応力」の面も重要である。降伏応力とは、剪断 (dyn/cm^2 として測定される力) を加えると、製品が経管又はニップル供給に許容できるように流動することを意味する。本発明の1側面は、 $10 \sim 500 \text{ ppm}$ のゲランガムが $0.1 \sim 1.0 \text{ dyn/cm}^2$ の実測降伏応力値を維持しながら沈殿を減らすという知見に関する。「実測降伏応力」なる用語は、数値モデルから誘導した値でなく、直接測定した値を意味する。

Hwangらの米国特許第5,416,077号は、 $50 \sim 1,000 \text{ ppm}$ の ϵ -カラゲナンと場合により κ -カラゲナ

ンを含む液体栄養組成物を開示している。しかし、同特許はゲランガムの使用と、完全栄養液体食品でゲランガムを使用することにより実現可能な予想外の結果については開示又は示唆していない。

ClarkのWO94/24887はゲランガムとカルボキシメチルセルロースのブレンドである飲料安定化系を開示している。同出願は、ゲランガム/カルボキシメチルセルロース系が飲料製品に適した弱い安定化ゲル構造を提供することを開示している。同出願は安定化したチョコレートミルクとフルーツジュースを開示しているが、ゲランガムとカルボキシメチルセルロース(CMC)を併用する必要がある。更に、ゲランガムは単独では沈殿を防止するために十分な構造を提供しないと述べている。CMCとゲランガムの飲料安定化ブレンドは約3:1~20:1の重量比であると開示している。

Colegroveのヨーロッパ特許出願第045437382号は、ゲル化塩浴への押出により製造した包帯や生理用品等のゲランガム繊維の使用を開示している。更に、有用な繊維を製造するために他のガムをゲランガムと同時に押出してもよいと開示している。

Clareらの米国特許第5,190,778号及び5,196,220号は、改善された泡安定性と望ましいアルコール分、粘り及び透明度をもつ発酵麦芽飲料(ビール)を開示している。 $5 \sim 400$ 重量 ppm のゲランガムを加えることにより飲料を安定化することを開示している。しかし、これらの特許は完全栄

養液体製剤中のカルシウム、リン、不溶性繊維及びフレーバー末（例えばココア）の沈殿に関連する問題を解決するためにゲランガムを使用することについては示唆又は開示していない。

Tangらの論文“Mechanical Properties of Gellan Gels in Relation to Divalent Cations”, Journal of Food Science, Vol. 60, No. 4, (1995)は種々のポリマー及びカチオン濃度を含むゲランガムの機械的性質について記載している。同論文は、所与のゲランガム濃度でゲルは臨界カチオンレベル未満で伸長性であり、このレベルを越えると脆いと述べている。しかし、この論文は完全栄養液体製剤の安定化に関連する特殊な問題の解決方法や、10～500 ppmのゲランガムの添加によりこ

のような製剤が改善されることについては示唆又は開示していない。

Hanniganは、Food-Engineering, 55 (1), 52～53頁にPseudomonas elodeaの制御下の発酵と脱アセチル化により製造されるゲランガムについて記載している。ゲランガムはゲル化にカチオン、好ましくはカルシウムを必要とすると開示している。ゲランガムは食品製造で使用されている数種の商用ゲル化剤の代用として提案されている。用途としては、ゼリー、デザート、レトルト及び超高温（UHT）処理固体食品、飲料及び乳製品（アイスクリーム、チーズ、ヨーグルト等）が挙げられている。

ゲランガムはKelco Division of Merck & Co. からKelcoGel（登録商標）のブランド名で販売されている。ゲランガムは食品、ペットフード、身体ケア製品及び工業用の多機能ゲル化剤として知られている。ゲランガムは米国食品医薬品局により食品での使用を認可され、特にパンフィリング、糖菓、アイシング、フロスティング、グレーズ、ジャム、ゼリー、プディング及び身体ケア製品用に開発されている。

ゲランガムはPseudomonas elodea培養菌ATCC31461の発酵により産生される高分子量細胞外ヘテロ多糖である。発酵中は、酸素、

温度及びpHを厳密に制御する。発酵が完了したらゲランガムをアルコール抽出によりブロスから単離し、乾燥する。ゲランガムは多種多様のカチオン、特にカルシウム (Ca^{2+})、マグネシウム (Mg^{2+})、ナトリウム (Na^{+})、カリウム (K^{+}) 及び酸からの水素イオン (H^{+}) とゲルを形成することが知られている。これらのカチオンはゲラン分子を会合させ、ゲルを形成する。カルシウムとマグネシウムはナトリウム又はカリウムよりも著しく有効なゲル形成剤であることが知られている。

歴史的に、カルシウムとリンを懸濁させ、沈殿と沈殿凝集を減らすためにカラゲナンが使用されている。高レベルのカルシウム、リン、食物繊維及び他の不溶性物質（例えばココア末）を含む製品は特に沈殿し易く、慣用安定化系は問題が多い。更に、カラゲナンの使用は高レベルのこの安定剤を含有する製品の摂取者の腸刺激原であることがわかっており、全世界では食品でのカラゲナンの使用を許可していない国もある。

従って、カラゲナンの使用を低減又は全廃しながら完全栄養

低粘度製剤の物理的安定性を改善する必要がある。本発明の液体栄養剤は乳児用製剤及び医療用栄養剤に特に適しているか、本発明は沈殿の問題を生じていた任意液体栄養剤にも有用であると予想される。

発明の開示

完全栄養液体製剤に理想的な安定剤は少なくとも以下の流動プロフィールを示すことが好ましい。(1) 貯蔵中にカルシウム等の不溶性物質を懸濁するように、静置条件下で高粘度をもつゲルとして挙動する。(2) 注下又は経管供給時に「水様に流れる」(高い疑似塑性度)。(3) 震盪後に攪乱せずにおくと、元の特徴にできるだけ近いゲルを再形成する。本発明はこれらの流動性を示す完全栄養剤の新規安定剤を開示する。

改善された物理的安定性をもつ完全栄養液体製剤が開示され、前記液体製剤は10～500ppmの濃度のゲランガムを含み、前記濃度は前記液体製剤が約0.1～約1.0dyn/cm²の実測降伏応力値をもっために+分低く且つ最小限の沈殿でミネラル、繊維及びフレーバー剤（例えばココア末）を懸濁するため

液はより圧力により微粒子からなる。

ポンプで注入

に十分高い濃度である。

本明細書及び請求の範囲で使用する「百万分率」又は「pp

m」なる用語は重量に基づく。

約5～約35重量%の濃度の懸濁ミネラルを含有する液体栄養混合物を含む液体栄養組成物も開示される。上述のように、液体栄養剤は単独栄養源としてその摂取患者に必要な食物ミネラルの全量を供給しなければならないという点が特殊である。完全栄養剤は5～35重量%のミネラル（即ちカルシウム、リン等）、より特定のには10～30重量%、更に特定のには15～25重量%の食物ミネラルを含み得る。このように高いミネラル含量も、これらの製品に沈殿の問題を生じる一因となっている。

別の態様では、本発明は完全栄養液体製剤の安定剤系としてカルボキシメチルセルロース、カラゲナン及びゲランガムを含み、ゲランガムの濃度は安定系（ゲランガム＋カラゲナン＋カルボキシメチルセルロース）の合計濃度の5重量%未満である。

沈殿の少ない液体完全栄養食品も開示され、前記液体食品は少なくとも1：4のゲランガム対カラゲナンの重量比でゲランガムとカラゲナンを含み、前記ゲランガムは10～500ppmの濃度であり、前記液体食品は0.05Pa・s（50cp）未満の粘度をもつ。より好ましい態様では、ゲランガムとカラ

ゲナンの重量比は少なくとも1：5であり、粘度は0.04Pa・s（40cp）未満である。

本発明による液体栄養剤はゲランガムを単独安定剤として使用することが好ましい。ゲランガムは10～500ppmの濃度が好ましく、より好ましくは20～400ppm、最も好ましくは50～100ppmである。

懸濁ミネラルを含み、前記懸濁ミネラルを含めた総固形分が約5～約35重量%である液体栄養混合物と、10～500ppmの濃度で液体栄養組成物中に存在するゲランガムから構成される安定化系を含む液体栄養組成物も提供される。

（a）（i）懸濁ミネラル（但し懸濁ミネラルを含めた栄養混合物の総固形分

は約10～約35重量%とする)と、(ii)ゲランガムを含む液体栄養混合物を製造する段階と、(b)混合物を殺菌処理する段階と、(c)組成物が実質的に沈殿しないように液体栄養組成物を無菌パッケージングする段階を含む液体栄養組成物の製造方法も開示される。

(a)約50～90重量%のタンパク水解物と約500重量%以下の1種以上の無傷のタンパクから構成されるタンパク系と、(b)脂肪源と、(c)炭水化物系と、(d)175～

350ppmの濃度のゲランガムを含む安定剤系を含む液体栄養剤も開示される。

完全栄養液体製剤へのゲランガムの添加方法も開示され、該方法は、(a)(i)ゲランガムの水中分散液又は(ii)ゲランガムと糖の水中分散液を形成する段階と、(b)段階(a)で形成した分散液に金属イオン封鎖剤を加え、溶液を形成する段階と、(c)付加成分を加え、完全栄養液体製剤を形成する段階を含む。

更に、約500cal/l～約2000cal/lの熱量をもち、約10～20%タンパク、25～40%脂肪及び40～60%炭水化物の熱量分布をもつ液体栄養組成物も開示される。

本発明の別の側面は、約0.1～1.0dyn/cm²の実測降伏応力(流動が開始する臨界応力)をもつ完全栄養液体製剤を提供する。降伏応力とは、流動変形を開始するために静止流体に加えることが必要な最小剪断応力又は力を意味する。本発明の1側面は、ゲランガムを使用すると降伏応力をもつ完全栄養液体製剤が得られるという知見に係る。本明細書及び請求の範囲で使用する「実測降伏応力」なる用語は、数値モデルから誘導した降伏応力ではなく、物理的測定により測定した

静止試料の降伏応力を意味する。降伏応力をもつ利点は、力が加えられるまで栄養剤が移動(流動)しないという点にある。従って、ミネラルはゲル構造により沈殿ないし沈降しないが、製品に(注下、震盪又はポンピングにより)力が加え

られると、ゲル構造は容易に壊れ、易流動性液体となる。降伏応力をもつ物質の例はケチャップ、マスタード、練り菌磨き、マヨネーズ及び種々のポリマー溶液である。本発明の1側面は、製品が注下又は消費時の剪断速度で自由に流動するように剪断減粘性である完全栄養液体製剤にある。ゲランガムと液体栄養剤の成分の相互作用により、弱い三次元網目構造が形成されと考えられる。この網目構造は製品エマルション及び懸濁液の安定性を維持する。

食物繊維、大豆多糖及びココア末を含む群から選択される少なくとも1種の材料を含む改善された物理的安定性をもつ完全栄養液体製剤が開示される。この液体製剤は、液体製剤が約 $0.1 \sim 1.0 \text{ dyn/cm}^2$ の降伏応力をもつために十分低い濃度である $175 \sim 350 \text{ ppm}$ の濃度のゲランガムを含む安定化系を含む。

完全栄養液体製剤の沈殿低減方法も開示される。本方法は、

(1) ゲランガムを緩衝系で水和する段階と、(2) 水和したゲランガムをタンパクスラリー、炭水化物スラリー、脂肪スラリー及びその混合物から選択されるスラリーと混合し、ゲランガムスラリーを形成する段階と、(3) ゲランガムスラリーを1種以上のスラリー及び/又はプレミックスと混合し、約 $10 \sim 35$ 重量%の総固形分を含み、約 $0.1 \sim 1.0 \text{ dyn/cm}^2$ の降伏応力をもつ完全栄養液体製剤を形成する段階を含む。

栄養産業は医療用及び乳児用栄養剤に特殊な問題を解決するために多大な労力を費やしている。これらの完全栄養液体製剤の問題は特殊である。ヨーグルト等の他の食品は平均的ヒトに必要なビタミン、ミネラル、脂肪及びタンパクの全部又は相当部分を送達する必要はない。従って、沈殿及びクリーム化の問題の解決は、この非常に特殊な産業における長年の懸案を満足することになる。

本発明の他の側面及び利点は、以下の説明、実施例及び請求の範囲に明示される。

発明の詳細な説明

ゲランガムの一次構造は線状四糖反復構造から構成される。

各反復単位は、1, 3- β -D-グルコース、1, 4- β -D-グルクロン酸、1, 4- β -D-グルコース及び1, 4- α -L-ラムノースの4個の糖単位を含む。ゲランガムの分子量は約 4×10^5 ～約 6×10^5 ダルトンであり得る。これらのガムは約1.0～1.5重量%の水分を含むさらさらした粉末として供給される。

本明細書及び請求の範囲で使用する「ゲランガム」なる用語は、生物*Pseudomonas elodea*の発酵により産生される高分子量細胞外ヘテロ多糖を意味する。*Pseudomonas elodea*の発酵が完了したら、粘性ブロス殺菌し、ガムの回収前に生菌を殺す。ブロスから直接回収すると、その天然形態又は高アシル形態のガムが得られる。アルカリ処理による脱アシル化後に回収すると、その低アシル形態のガムが得られる。アシル基はゲル特性に影響を与えることが知られている。

現在、3形態のゲランガムがKelco Division of Merck & Co., San Diego, Californiaから市販されている。第1の形態は産業用非清澄形態のゲランガムであるK9A50である。第2の形態は食

品及び産業用のKelco Gel (登録商標) ゲランガムである。第3の形態は微生物培地、植物組織培養及び医薬用のGelrite (登録商標) ゲランガムである。本発明の好ましい態様では、Kelco Gel (登録商標) 形態のゲランガムは商品名Kelco Gel (登録商標)、Kelco Gel F (登録商標)、Kelco Gel BF、BF-10 (登録商標)、Kelco Gel JJ (登録商標)、Kelco Gel IF (登録商標) 及びKelco Gel

CF、CF-10 (登録商標) で市販されている製品である。最適なゲランガムはKelco Gel F (登録商標) である。例えばパイフィリング、ゼリー、ジャム、ヨーグルト等の多くの固体食品はゲランガムを使用している。本発明者らの努力の結果、完全栄養液体製剤に単独ではないとしても主にゲランガムを添加すると優れた成果を達成できることが判明した。ヒトカラゲナンが存在する場合には、ゲランガムとカラゲナンの重量比は1:4以上でなければならない。

本発明で有用なカラゲナンの例は、FMC Corporationから商品名Viscarin（登録商標）SA-359で販売されている、 κ -カラゲナンである。Viscarin（登

録商標）SA-359は比較的弱いケル化カラゲナンである。当業者に自明の通り、本発明で有用な種々の形態のゲランガム及びカラゲナンは多数の製造業者から市販されている。

ゲランガム安定剤系を栄養剤に添加する時機は、従来の安定剤を例えばタンパクスラリー、炭水化物スラリー、脂肪スラリーに添加していた任意時点でもよいし、製造終点（パッケージングの直前）でもよい。試行錯誤の結果、ゲランガムの好ましい添加地点は炭化水素／ミネラルスラリーであることが判明した。医療用栄養剤は一般に種々の調製スラリー及びプレミックスを混合することにより製造される。ゲランガムはカルシウム等のミネラルカチオンの添加前に緩衝系（即ちクエン酸ナトリウム）で完全に水和すべきである点に留意されたい。例えば0.004重量％といった比較的低濃度でカチオンが存在すると、ゲランガムが水和する温度が高くなる。カチオンに暴露する前にゲランガムを適正に水和すると、適正なレベルの降伏応力が得られ、完全栄養液体製剤でゲランガムの特性が得られる。

完全栄養液体製剤で低濃度のゲランガムを使用すると、栄養マトリックス中にミネラルと脂肪球を有効に保持する比較的弱い三次元網目構造が形成されることが判明した。この弱い三次

元網目構造にミネラルを保持することにより、沈殿、クリーム化及び沈降が減る。

ゲランガムの具体的濃度は製品マトリックスの特定型、種類及び他の安定剤の添加に依存して10～500ppmであり得る。液体栄養剤には多少の流動性が必要である。例えば、製品は約 0.1 dyn/cm^2 を上回り、好ましくは 1.0 dyn/cm^2 を下回る降伏応力（流動が開始する臨界応力）をもつ。比較として、水は約0.0の降伏応力値をもつ。更に、ゲランガムは液体栄養剤を著し

く剪断減粘性にし、製品が注下又は消費時の剪断速度で自由に流動するようにできる。

実施例 I

医療用栄養剤におけるゲランガム

呼吸不全患者に栄養は重大な問題である。慢性呼吸疾患患者や呼吸不全入院患者は栄養不良の発生率が高い。人工呼吸器を付けた患者には、呼吸不全患者の特殊要求を満たす医療用栄養剤を投与することが多い。

Pulmocare (登録商標) は Ross Products Division of Abbott Laboratories, Columbus, Ohio から市販されている。

る栄養剤である。Pulmocare (登録商標) は肺病患者の総食物要求を満たすように意図された高脂肪、低炭水化物経腸製剤である。この医療用栄養剤は普通食の補助栄養としても利用できるか、長期人工呼吸患者に経管供給するほうが多い。

本発明によるゲランガムの使用の効果を評価するために、安定化系の存在下及び不在下で Pulmocare (登録商標) 型医療用栄養剤を調製した。基本製剤は、安定化系を添加しない点を除き、参考資料として本明細書の一部とする米国特許第 5, 223, 285 号に記載の方法と同様の方法で調製した。本実施例ではこの製剤を対照として使用する。実験製剤には Kelco Division of Merck & Co. の製品である Kelco Gel F (登録商標) ゲランガム 75 ppm を加えた。

対照及び実験製剤を 0.23 kg (8 オンス) ガラスびん又は金属缶に充填し、密閉し、攪拌機付きレトルト加熱器で滅菌した。滅菌後の対照及び実験試料を 6 カ月間静置保存した。

6 カ月間保存後に試料の沈殿、粘度、結合沈殿及び非結合沈殿を試験した。沈殿は不溶性のミネラル粒子、変性タンパク等が製剤容器の底に沈降して層を形成する製剤相分離現象である。

製剤が老化するにつれ、沈殿は更に沈降して固まり、一層分散しにくくなる。

震盪すると、沈殿は製剤容器の底に止まるか、又は沈殿の分散性に依存して移動し、(場合によりばらばらに)再懸濁する。再懸濁した沈殿粒子又はフレークは数分以内の静置ですぐに懸濁できなくなる。震盪すると再懸濁できるが、静置するとすぐに粒子又はフレークとして再び沈殿する沈殿を「非結合」沈殿と呼ぶ。製剤容器の底に止まる沈殿を「結合」沈殿と呼ぶ。「結合」及び「非結合」沈殿の存在は製剤の機能性、官能性及び栄養品質を悪化させるので極めて有害である。

本発明を評価するために使用した「結合」及び「非結合」沈殿試験は、まず震盪した試料全量を沈殿試験容器に注ぎ、2種の沈殿を分離させた後、以下に記載するような等級に従って各沈殿を目視採点することにより実施した。

「結合」沈殿の等級は実際に沈殿で覆われた元の製剤容器の底の割合に基づいて決定した。容器の底がどの程度結合沈殿に覆われているかに応じて1～6の数値を割り当てた。

「非結合」沈殿の等級は、試料を移してから最初の2分以内の静置で沈殿試験容器の底に再沈殿した沈殿粒子又はフレーク

の粒度と分布密度に基づいて決定した。非結合沈殿粒子又はフレークの分布密度も測定した。非結合沈殿の等級では、1～6の数値を使用して粒子分布密度のレベルを表した。更に、A～Fの大文字を使用して最大非結合沈殿粒子又はフレークの粒度範囲を表した。数値等級とアルファベット等級を総合して非結合沈殿を評価した。

試料中の結合及び非結合沈殿の分布は試料の震盪度に左右される。従って、再現可能な結果が得られるように機械を使用して試料を均質に震盪した。

結合沈殿の等級

等級：説明

- 1：沈殿なし。
- 2：容器の底の1/8までが沈殿で覆われている。
- 3：容器の底の1/8～1/4が沈殿で覆われている。

- 4 : 容器の底の $1/4 \sim 1/2$ が沈殿で覆われている。
- 5 : 容器の底の全部ではないが、 $1/2$ 以上が沈殿で覆われている。
- 6 : 容器の底が完全に沈殿で覆われている。

非結合沈殿の等級

等級：説明

- 1 : 沈殿粒子又はフレークなし。
- 2 : A ~ C 沈殿粒子又はフレーク 2.0 個 / cm^2 未満、但し合計 C 粒子 6 個以下。
- 3 : A ~ D 沈殿粒子又はフレーク $2.0 \sim 3.9$ 個 / cm^2 、但し合計 D 粒子 2 個以下。
- 4 : A ~ E 沈殿粒子又はフレーク $4.0 \sim 7.9$ 個 / cm^2 、但し合計 E 粒子 2 個以下。
- 5 : A ~ F 沈殿粒子又はフレーク $8.0 \sim 12$ 個 / cm^2 、但し合計 F 粒子 2 個以下。
- 6 : 沈殿粒子又はフレーク > 12 個 / cm^2 、又は合計 F 粒子 > 2 、又は試料を移してから最初の 2 分以内の静置で容器の底が沈殿で完全に覆われる。

粒度範囲は以下のように定義する。

A = $0.2 \sim 1.0$ mm

B = $1.1 \sim 2.0$ mm

C = $3.1 \sim 4.0$ mm

D = $4.1 \sim 10.0$ mm

E = $10.1 \sim 20.0$ mm

F > 20.0 mm。

試料を機械震盪し、各容器を横に倒して水平位置に置いた。

次段階で液体を移すために開けるまで試料容器をその位置に維持した。試料液体を震盪してから移すまでの時間は 3.5 分以内とした。

蓋を全部外して容器を開け、すぐに適当な寸法の円筒形沈殿試験容器に液体を

注いだ。空になった元の試料容器を逆さにしてタオル等に乗せ、その後の結合沈殿採点を容易にするために残留液を排出吸収させた。

試料を移してから最低2分間液体試料を入れた円筒形試験容器を静置し、次の非結合沈殿採点に備え、移動再懸濁した沈殿粒子又はフレークを容器の底に沈降させた。

次に、実際に結合沈殿で覆われた試料容器の底の割合を概算することにより、元の試料容器の底に付着したままの結合沈殿を目視採点し、等級数を割り当てた。

試料を移してから2分～1時間の静置中に円筒形沈殿試験容器の底の非結合沈殿を採点した。面積指標用テンプレート、適正な照明及び沈殿試験容器を使用することにより、粒度 >0.2

mm (テンプレートの1個の格子の内側) の非結合沈殿粒子又はフレークの数进行計数した。格子当たり (cm^2 当たり) の平均粒子数を計算し、これを使用して非結合沈殿等級を決定した。

室温でRV#1スピンドルを使用するブルックフィールド粘度計で粘度を測定した。

0時及び6カ月に実施した物理的安定性試験の結果を表1に示す。

表 I

物理的安定性結果の0及び6カ月データ

試料	液体沈殿 +		粘度 Pa·s $\times 10^3$		結合沈殿		非結合沈殿	
	0 M	6 M	0 M	6 M	0 M	6 M	0 M	6 M
対照 *	6	5	21.4	20.6	5	5	1	3D
実験 **	5	5	34.2	22.8	4	4	1	1
Pulmocare [®] ++	NT	NT	16.3	17.6	NT	5	NT	3C

NT = 試験せず。

* 安定剤添加せず。

** 75 ppmゲランガム。

+ 評価前に容器を震盪しない点を除き、結合沈殿と同一試験。

++ Pulmocare (登録商標) 型製品の結果は3回の製造試験の平均であり、安定剤系は40 ppm κ-カラゲナンであった。

上記データから明らかなように、製剤の粘度は同等であるが、ゲランガムを加えた製剤のほうが沈殿が著しく少ない。更に、実験製剤は結合及び非結合沈殿のいずれも市販Pulmocare (登録商標) 製品に比較して6カ月後の安定性が改善された。カラゲナン等の他の安定剤は沈殿を減らし、粉末添加剤を多少懸濁できるが、許容不能な高粘度となる。高粘度は許容不能な喉ごしと不良な流動性をもたらす。従って、ゲランガムが最低限の粘度増加で物理的安定性を改善できることは特筆に値する。

実施例 I I

カルシウム及びリン送達

上述のように、医療用栄養剤は意識不明患者又は食物を経口摂取できない患者の単独栄養源であることが多い。これらの患者は一般に鼻腔栄養チューブ又は胃瘻チューブから医療用栄養剤を摂取する。患者に経管供給する場合には、長期間にわたって栄養剤を投与するために経腸ポンプを使用することも一般的である。一般に、約1リットルの医療用栄養剤を24時間にわたってポンプで投与する。栄養剤の貯蔵及び投与中に沈殿が生じると、ミネラル (例えばカルシウム及びリン) の投与量が不十分になり、供給チューブが更に詰まる恐れがある。

本実験では、機械的震盪機を使用して対照及び実験製剤を激しく震盪し、供給チューブポンプセット、8フレンチ経腸供給チューブ及び経腸供給ポンプを接続した経腸供給容器に入れた。模擬8時間供給で30cc/時を送達するようにポンプを設定した。8時間後に各装置から全送達試料を収集し、激しく攪拌して沈殿物質を分散させた。次に、試料のアリコートカルシウムとリンについて分析した。

表 I I は本実験の結果を示す。各成分の強化レベルと強化回収%を記載する。
「強化レベル」とは、各成分を製造時に医療用栄養剤に添加するレベルである。
強化回収百分率とは、供給チューブを介して送達される各成分の強化レベルの百分率を表す。

表II

カルシウム及びリンのポンプ送達

試料強化	ミネラル	強化	8 時間供給 mg/L	回収率 - mg/L*の%	
				0 M	6 M
対照	Ca	1370	1037	77	48
	P	1328	1030	78	69
実験	Ca	1370	1302	95	94
	P	1328	1223	92	91

* 2 回の試験の平均結果。

上記データは、ゲランガムが8時間供給期間にわたってカルシウムとリンの実質的送達を助長するのに有効であることを明白に示している。更に、0時及び6カ月（0 m及び6 m）の対照はカルシウム及びリン送達を実質的に低いことも本実験から明らかである。この同一試験を使用したPulmocare（登録商標）製品（40 ppmカラゲナン）の先行試験によると、0Mの強化回収百分率はカルシウムでは60～69%であった（4回試験）。4Mの製品値は、カルシウムでは28～58%であり、リンでは71～89%であった。これに対して、ゲランガムを使用すると0時及び6カ月貯蔵後のいずれも良好なレベルの送達と安定性が得られる。対照試料及び市販製品中のミネラルは供給されていなかったの、チューブ内に堆積しているか、結合又は非結合沈殿として容器に止まっていると予想される。

実施例 I I I

対照試料に350 ppmの ι -カラゲナンを加えた以外は、実施例 I の手順と同様に操作した。初期安定性試験の結果を表 I I I に示す。

表III

初期物理的安定性結果

試料	液体沈殿 *	粘度 Pa·s $\times 10^3$	結合沈殿
対照 350 ppm - iota	3	34.8	5
実験 75 ppm ゲランガム	2	32.6	2

* 試験前に容器を震盪しない点を除き、結合沈殿と同一試験。

本実施例は、ゲランガムが商業的に使用されている、 ι -カラゲナンに比較して粘度を増加せずに沈殿を抑えるのに非常に有効であることを十分に立証するものである。更に、ゲランガムの添加レベルは、 ι -レベルの約20%であった。最も重要な点として、ゲランガムを使用すると結合沈殿量が著しく減少した。

結合沈殿は激しく攪拌しても一般に分散できず、従って、容器の底にトラップされた栄養(Ca、P)は消費者に利用できず、安定剤の不在では製剤が栄養不良になるので、ゲランガムが結合沈殿評点を優位に改善するという事実は重要である。

更に、ゲランガム製剤は貯蔵寿命にわたって付加的クリーム化を生じなかった。

実施例IV

繊維を含有する医療用栄養剤

繊維を摂取する生理的利点が明らかになるにつれ、食物繊維を栄養剤に加えることが近年著しく好まれるようになった。繊維摂取の利点は、下痢の抑制、腸機能の増進及び腸内ビフィダス菌数の改善などである。

医療用栄養剤への食物繊維添加に伴う主要な問題の1つとして、例えば大豆多糖等の多数の望ましい食物繊維源は不溶性であることが多く、元々沈殿や相分離を生じ易い液体栄養剤に加えると、問題が悪化するだけである。典型的な医療用

栄養剤は約0.5～約5.0重量%の大豆多糖等の食物繊維を含む。

医療用栄養産業は疾病固有製品に向かう傾向もある。疾病固有製品の1例は呼吸系機能低下患者を対象とした上述のPulmocare（登録商標）経腸栄養剤である。疾病固有製品の別の例はヒト免疫不全ウイルス感染患者（AIDS）を対象としたAdvera（登録商標）経腸栄養剤である。Advera（登録商標）はRoss Products Division of Abbott Laboratories, Columbus, Ohioから製造販売されている。

この医療用栄養剤は水解大豆タンパクと無傷のタンパクの混合物からなるタンパク系を含む。医療用栄養剤での水解タンパクの使用に伴う問題の1つは製剤の物理的安定性に関係する。タンパクは加水分解中に分解するので、乳化剤として作用する能力が低下する。従って、Advera（登録商標）等の製品には製品安定性の点で（1）不溶性食物繊維と、（2）水解タンパクという2つの未解決の問題がある。

水解タンパクと無傷のタンパクを含む経腸栄養剤の試験はDeWilleらの米国特許第5,514,655号にも記載されている。同特許は沈殿の問題に対する従来技術の試みについても記載している。米国特許第5,514,655号の教示は参考資料として本明細書の一部とする。

Copeらの米国特許第5,403,826号にはAdvera（登録商標）の製造方法が記載されている。米国特許第5,403,826号の教示は参考資料として本明細書の一部とする。

本実験では、50ppm κ -カラゲナンと300ppm ι -カラゲナンを含む現行Advera（登録商標）製品を対照組成物として使用した。実験製剤は175、225、275及び

350ppmのKelcoGel F（登録商標）ゲランガムを加えた。対照及び実験製剤を繊維沈殿、流速及びカルシウムとリンの送達について評価した。

実施例11に記載した手順を使用した処、全実験試料はカルシウムとリンの両

者とも効能表示レベルの少なくとも125%を送達することが判明した。275 ppmゲランガムを加えた実験試料は最良であり、効率は>150%であった。実験試料の重力流速はゲランガム175 ppmの562 ml/から、350 ppmの318 ml/時まで低下した。対照の重力流速は789 ml/時であった。Pulmocare（登録商標）製品で観察されるように、ゲランガムの弱いゲル構造は製品を安定化し、カルシウム等の不溶性ミネラルを懸濁するように機能するが、高レベルで使用すると粘度がやや増加し、重力流速が低下することがある。重力供給は一般にAdvera（登録商標）では推奨されていないが、ゲランガムを加えた製剤は剪断減粘性により経腸ポンプ送達が非常に良好であった。ポンピング中に加えられる最小剪断は製剤の粘度を低下させ、適正な流動を可能にするために十分であることが判明した。

全実験試料から回収されたカルシウム及びリンが24時間ポ

ンピング試験で効能表示レベルを上回ることも判明した。試料を透明容器に入れて目視検査した処、対照は1週間以内に認識可能な相分離を生じた。不溶性繊維が沈殿し始めると、認識可能な相分離は非常に明白になった。この欠陥はゲランガムを加えた実験製剤よりも対照製剤のほうが著しく顕著であった。Advera（登録商標）型製品におけるゲランガムの許容レベルは225~275 ppmであり得る。試験した製剤のうちで最良の製剤は約275 ppmのゲランガムを加えたものであった。この実験の結果、ゲランガムを加えることによりAdvera（登録商標）型製品を有意に改善できることが判明した。ゲランガムは大豆多糖等の食物繊維と有利に相互作用し、液体栄養剤へのその懸濁を著しく増進すると思われる。更に、ゲランガムは許容可能な流動性に達するために最小限の剪断しか必要としない剪断減粘性軟質ゲルを形成する。

実施例 V

1%ココア末を添加し、チョコレートフレーバー入りPulmocare（登録商標）型製剤を調製した以外は実施例 I の手順を使用した。ココア末等のフレーバー末は非常に沈殿し易く、一旦不溶化すると、再分散しにくい硬質沈殿を形成する傾

向があるので、医療用栄養剤の物理的安定性を一層悪化させる。典型的医療用栄養剤は、約0.5～約5.0重量%のココア末等のフレーバー末を含有している。

本実施例の対照製剤は40 ppmのK-カラゲナンを加え、実験製剤は75 ppmのゲランガムを加えた。

表IVは初期物理的安定性の結果を示す。

表 IV

チョコレート風味 Pulmocare®

試料	液体沈殿	粘度 Pa·s x 10 ³	結合沈殿
Choc - 40 ppm Kappa	6	27.1	5
Choc - 75 ppm ゲランガム	5	41.1	3

対照及び実験製剤のカルシウム及びリン送達はいずれも約100%強化にほぼ等しかった。

本実施例は、安定剤としてゲランガムを使用すると、結合及び非結合沈殿等級が有意に改善されることを示す。ゲランガムは非常に好ましいカルシウム及びリン送達も実現する。実験(75 ppmゲランガム)製剤は更にやや高いゲル評点をもつ

が、軟質ゲル構造の形成はゲランガムの安定化効果に不可欠であるのでこのような評点は好ましいと予想される。ゲランガムを加えた製剤は貯蔵寿命(12カ月)にわたってクリーム化欠陥が観察されなかった。この試験によると、約75 ppmまでのゲランガムを製剤に使用すると、優れた物理的安定性と低粘度(0.05 Pa·s未満)をもつチョコレートフレーバー入り医療用栄養剤を製造できると結論することができる。

剪断速度を増しながら各試料の降伏応力値と粘度を測定する追加試験もこれらの試料で実施した。実験製剤は降伏応力0.5677 dyn/cm²であり、対

照製剤は 0.3981 dyn/cm^2 であった。実験製剤の粘度は剪断速度 1.292 /秒で $0.04393 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ であった。表 V は剪断レベルの増加に伴う各製剤の粘度を示す。

表 V

剪断速度 s^{-1} / 秒	実験製剤の粘度 Pa·s	対照製剤の粘度 Pa·s
1.292	0.04393	-
2.129	-	0.0187
23.31	0.03182	-
38.95	-	0.01829
47.73	0.02779	-
73.65	-	0.01777
77.98	0.02579	-
497.1	-	0.01738
501.1	0.02121	-
1090	-	0.01700
1115	0.01958	-
1486	-	0.01689
1490	0.01955	-

このデータは本明細書に記載するように本発明を使用した栄養剤の剪断減粘性を立証するものである。本発明による製剤は剪断を加えるとすぐに低下する高い初期粘度をもつことに留意されたい。ゲランガムのこの特性は、本発明が医療用栄養産業の長年の懸案を満足し、医療用栄養剤分野の最新技術を前進するのに加担するものである。更に、本発明の剪断減粘性は栄養剤の喉ごしをよくし、経管供給を助長する。

経管供給又は注下等の実際の使用条件下では剪断減粘性製剤

の粘度はかなり低いと思われるので、13往復秒の剪断速度でのブルックフィールド粘度に基づく製品の評価が誤認となる場合もあることも上記データから明ら

かである。注下（100往復秒）又は経管供給中の粘度は実際に製品性能の特に重要な物理的特徴である。

実施例 V I

Ensure（登録商標）はRoss Products Division of Abbott Laboratories, Columbus, Ohioから製造販売されている。上述のように、完全栄養液体製剤でココア末を使用すると、物理的安定性の問題が悪化するだけである。同じく上述のように、これらの組成物中に繊維が存在すると、これらの製剤中の結合及び非結合沈殿の形成が更に増長する。

本実験では、チョコレート風味Ensure（登録商標）の2つのバッチを調製した。対照にはPhiladelphia, Pennsylvaniaに所在のFMCの製品であるViscarin（登録商標）SA-359（ヒールカラゲナン）350 ppmを加えた。実験製剤には75 ppmのゲランガム（Kelco Gel F（登録商標））を加えた。試料を802（ml）

ガラスびんにパッケージングした後、末端を滅菌した。3、6、9及び12カ月に貯蔵寿命試験を実施した。

どちらの試料も約21重量%固形分、約3.5～3.6重量%脂肪及び3.7～3.8重量%タンパクとした。

実施例 I に記載したように結合及び非結合沈殿試験を実施した。物理的安定性試験のデータを表 V I に示す。

表 VI

チョコレート風味 Ensure® の 12 カ月 物理的 安定性

試料	結合沈殿				非結合沈殿			
	3M	6M	9M	12M	3M	6M	9M	12M
350ppm ι -カラゲナン を加えた対照	4	2	5	5	6E	1*	6D	6D
75ppm グランガム を加えた実験製剤	4	2	5	5	1	1	1	3B

*異常等級はびん変動及び／又は試験者の未熟によると思われる。

このデータは、グランガムが商業的に受け入れられているカラゲナンの濃度のほぼ5分の1の濃度で非結合沈殿の形成を著しく減らすことを明白に示す。12カ月貯蔵の実験製剤の3Bという等級は、びん変動及び／又は試験者の未熟によると思われる。いずれにせよ、グランガム試料の3Bという等級は対照

の2倍良好であった。6に対する3という等級は、グランガム試料のフレーク又は粒子数が対照の2分の1であることを意味し、Dに対するBという等級は、グランガム粒子の粒度が対照粒子の2分の1であることを意味する。更に、3カ月データによると、グランガムを加えた実験製剤は2分間静置後に粒子又はフレークが存在しない（非結合沈殿等級1）が、カラゲナンを加えた対照は等級6E（沈殿粒子又はフレーク粒度10.1～20.0mm）であった。

実施例VII

本実験では、グランガムの単独使用をグランガムと他の市販安定剤の併用及び市販安定剤の単独使用と比較した。基本製剤は製剤237ml当たり食物繊維ブレンド3.8gを含有する繊維入りバニラ風味Ensure（登録商標）とした。繊維ブレンドは24.2%重量オートムギ繊維と75.8重量%大豆多糖とした。対照試料には安定剤系を加えず、実験試料VIIA～VII Eには表VIIに示すような種々の安定剤を加えた。

対照及び実験製剤を調製し、237mlプラスチック容器に無菌パッケージン

グした。殺菌処理及びパッケージングに関する情報はP a s t e r n a kらの米国特許第5, 303, 325

号に記載されている。米国特許第5, 303, 325号の教示は参考資料として本明細書の一部とする。試料を6カ月間貯蔵した後、実施例Iに記載したように物理的安定性を評価した。6カ月安定性試験の結果を表VIIに示す。

表 VII

無菌処理繊維入り Ensure®の6カ月安定性データ

試料	結合沈殿	非結合沈殿
0 ppm安定剤対照	6/4.0*	1
50 ppmゲランガムを 加えた実験製剤VII A	5/1.0*	1
100 ppmゲランガムを 加えた実験製剤VII B	5	1
50 ppmゲランガムと100 ppm Avicel®を加えた実験製剤VII C	5	1
50 ppmゲランガムと1000 ppm Avicel®と200 ppm L-カラゲナン を加えた実験製剤VII D	5	1
50 ppmゲランガムと1500 ppm Avicel を加えた実験製剤VII E	5	1
500 ppm Recodan® を加えた実験製剤VII E	6/2.0*	4D

* 沈殿深さ (mm)。

+ Avicel (登録商標) Cellulose GelはFMC, Inc. から市販されている微結晶セルロースである。

++Recodan (登録商標) CMはKansas所在のGrinsted Productsから市販されている乳化剤/安定剤である。

Recodan (登録商標) はモノ及びジグリセリド、カラゲナン及びグアーガムの混合物であり、ココア入り製品で製品の脂肪とココア分の分離を防ぐので有用であると宣伝されている。

本実験から明らかなように、ゲランガムを単独使用又は他の慣用安定剤と併用すると、無菌充填した完全栄養液体製剤に好ましい安定性が得られる。実際に、ゲランガムを約100ppmで単独使用すると、この種の製品で推奨されている慣用安定剤 (Recodan (登録商標)) を500ppm添加した場合よりも良好な安定性が栄養剤に提供される。この驚くべき結果は、ゲランガムを単独使用することにより原料及び加工費用を節約できることを意味する。更に、ゲランガムにはカラゲナンや微結晶セルロースで報告されている医療及び規制上の問題がない。

実施例VII I

ゲランガムの添加

本実験では、完全栄養液体製剤の製造中のゲランガムの添加点を検討した。KelcoGel F (登録商標) をゲランガムとして使用して以下に記載するような多数の実験を実験室規模で実施した。

まず、pH 2.20のクエン酸を加えた熱水 (180°F) にゲランガムを加えた。ガム粉末は溶液に分散したが、溶解はしなかった。KOHを分散液に加え、pHを約12.0にした。約12.0のpHでは、ゲランガムは完全に溶解した。

次の実験では、粉末ガム2gを熱 (190°F) コーン油約400gに加えた。温和な攪拌下でガムは分散したが、溶解 (水和) はしなかった。

次の試験ではpH 7.0の熱水 (約185°F) にゲランガムを加えた。約2gのガムを温和な攪拌下に加えると、分散できず、「フィッシュアイ」を形成した。フィッシュアイは凝集 (凝集塊を形成) して分散液中に魚の眼に似て見えるゲル球を形成するゲランガム粒子である。分散液のpHを3.0に下げると、p

Hを約12に上げると、ガムは溶解しなかった。

次の実験では冷水にゲランガムを加えた後、分散液を175～185°Fまで加熱した。ガムは容易に分散し、凝集又はフィッシュアイ形成は観察されなかった。次にクエン酸ナトリウム2.02gを加えると、溶液は透明になり、ゲランガムが溶解（水和）したことを示した。

本実験から明らかなように、ゲランガムは凝集塊を形成せずに冷水に加えることができ、クエン酸ナトリウム等の金属イオン封鎖剤を加えるとガムは溶解又は水和する。

次の実験ではリン酸三カルシウムの熱水溶液を形成した。次に、温和な攪拌下にゲランガムを加えた。ガムは分散せず、フィッシュアイを形成した。この添加方法は商業的生産には許容できないと思われる。

次の実験では、ゲランガムをスクロースと1:100及び1:10の比（ゲランガム4g:スクロース40g及びゲランガム0.4g:スクロース4g）でドライブレンドし、熱水に加えた。すぐに分散液が形成され、クエン酸ナトリウム2.02gを加えると、ゲランガムは溶解した。1:20の比が最適であることが判明した。

これらの試験の結果、市販品で完全栄養液体製剤にゲランガ

ムを添加する方法は、(a) (i) ゲランガムの水中分散液又は(ii) ゲランガムとスクロース等の糖の水中分散液を形成する段階と、(b) 段階(a)で形成した分散液に金属イオン封鎖剤を加え、溶液を形成する段階と、(c) 付加成分を加え、完全栄養液体製剤を形成する段階を含むことが判明した。好ましい態様では、ゲランガムを1:20～1:10の重量比でスクロースとドライブレンドした後、熱水に加えて分散液を形成する。その後、ゲランガム/スクロース分散液にクエン酸ナトリウム等の金属イオン封鎖剤を加えた後、付加成分を加える。完全栄養剤でこの安定剤の完全な利点を実現するためには、ゲランガムのほぼ完全な水和が必要である。

産業上の利用可能性

以上のデータから明らかなように、本発明により製造した液体栄養剤はクリーム化と沈殿に関して改善された物理的安定性をもつ。医療用及び乳児用栄養産業が良好な貯蔵寿命（製品安定性）を示す製品を製造する際に遭遇する問題は特殊である。これらの製品は固形分（例えばミネラル、ビタミン、フレーバー及び繊維）の含量が高く、粘度が高いため、栄養産業はこの長年の懸案を満足する低粘度溶液を提供するには未だ至っていない

ない。本発明に開示する知見により、栄養産業は沈殿の問題のない液体栄養剤を製造供給できるようになった。より詳細には、ゲランガムはカルシウムとリンの送達により測定した場合に十分な不溶性栄養素（例えばミネラル）の送達を助長すると共に、好ましい粘度、良好な流動性及び沈殿の低減を実現することが判明した。ゲランガムはココア末等のフレーバー末の凝集を防ぎ、不溶性繊維の懸濁性を改善することも立証された。認識可能な相分離は製品が腐ったように見える恐れがあり、クリーム化はタンパクや脂質等の栄養素の適正な送達を悪化させる恐れがあるので、この点は特に重要である。更に、ゲランガムの弱いゲル構造は低剪断条件下で分解し易いので、摂取に好都合である。更に、ゲランガムは入手し易く、生理的悪影響がない。

完全栄養剤でゲランガムを使用する重要な利点の1つは、カルシウムとリンを含む製剤の過剰強化を減らし、これらのミネラルの送達を1日必要摂取量及び／又は効能表示に一致できるという点にある。完全栄養剤の過剰強化レベルを低くすることができるので、経済点利点が得られる。

本明細書に記載する液体栄養剤及びその製造方法は本発明の好適態様を構成するが、本発明はこの特定製剤に限定されず、

請求の範囲に記載する本発明の範囲内で種々の変更が可能であると理解すべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No

PCT/US 97/20618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 6	A23L1/054	A23L2/62 A23G1/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 6 A23L A23G		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 00018 A (MONSANTO) 4 January 1996 see claims 1,11,14; examples 4,6,7,9 see page 1, line 5-21	1-3,5
A	see page 3, line 15 - page 4, line 2	6-24
X	WO 96 19925 A (MONSANTO) 4 July 1996 see claims; examples 4,5,8,9	1-3,5
A		6-24
A	EP 0 648 495 A (HERCULES) 19 April 1995 see claims 1,2,8,11-14,16	1-24
A	WO 94 24887 A (MERCK) 10 November 1994 cited in the application see the whole document	1-24
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 March 1998		19/03/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epc nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Van Moer, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/US 97/20618

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 458 613 A (MERCK) 27 November 1991 cited in the application see the whole document & US 5 196 220 A	1-24
A	EP 0 460 830 A (MERCK) 11 December 1991 cited in the application see the whole document & US 5 190 778 A	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. Application No.

PCT/US 97/20618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9600018 A	04-01-96	AU 2777895 A	19-01-96
		CA 2191350 A	04-01-96
		EP 0766517 A	09-04-97
		US 5597604 A	28-01-97
WO 9619925 A	04-07-96	AU 4526296 A	19-07-96
EP 648495 A	19-04-95	AU 675542 B	06-02-97
		AU 6750294 A	27-01-95
		BR 9402851 A	13-06-95
		CA 2128160 A	17-01-95
		CN 1104890 A	12-07-95
		CZ 9401702 A	18-10-95
		FI 943296 A	17-01-95
		HU 75240 A	28-05-97
		JP 7090002 A	04-04-95
		MX 9405307 A	31-01-95
		NO 942620 A	17-01-95
		NZ 260933 A	26-07-96
		PL 304319 A	23-01-95
WO 9424887 A	10-11-94	US 5376396 A	27-12-94
		AU 680495 B	31-07-97
		AU 6558394 A	21-11-94
		CA 2158867 A	10-11-94
		EP 0697818 A	28-02-96
		JP 8509611 T	15-10-96
		NO 954280 A	26-10-95
EP 458613 A	27-11-91	US 5196220 A	23-03-93
		DE 69121309 D	19-09-96
		DE 69121309 T	20-02-97
		JP 4228061 A	18-08-92
EP 460830 A	11-12-91	US 5190778 A	02-03-93
		DE 69114572 D	21-12-95
		DE 69114572 T	15-05-96
		JP 4228060 A	18-08-92

フロントページの続き

- (72)発明者 スノーデン, グレゴリー・エイ
アメリカ合衆国、オハイオ・43082、ウエ
スタービル、キーン・ロード・5600
- (72)発明者 チャンドラー, マイケル・エイ
アメリカ合衆国、オハイオ・43230、ガハ
ンナ、ハーベストウツド・レイン・5359
- (72)発明者 ガン, アマンダ・エル
アメリカ合衆国、オハイオ・43160、ウシ
ントン・コート・ハウス、コンフォート・
レイン・805
- (72)発明者 マルチヤンダニ, ロヒニ・ビー
アメリカ合衆国、オハイオ・43085—2810、
ウオーシントン、コリンズ・ドライブ・
2364
- (72)発明者 ハートライン, ステイブズン・エル
アメリカ合衆国、オハイオ・43081、ウエ
スタービル、キーン・ロード・5600

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

1.a) the total solid content which includes a suspension mineral including a suspension mineral -- about 5-- the liquid nutrition mixture which is about 35 % of the weight, and b about 10-- the liquid nutrition constituent which contains the stabilization system mainly constituted from GERANGAMU which exists in a liquid nutrition constituent by the concentration of about 500 ppm.

2. Liquid nutrition constituent according to claim 1 said whose concentration of said GERANGAMU is about 20-400 ppm.

3. Said concentration of said KERANGAMU, or liquid nutrition constituent according to claim 2 which is about 50 - 100 ppm of abbreviation.

4. Liquid nutrition constituent according to claim 2 said whose concentration of said GERANGAMU is about 75 ppm.

5. Liquid nutrition constituent according to claim 1 with which said GERANGAMU is chosen from group of KERANGAMU known as KelcoGel (trademark) GERANGAMU.

6.a) a suspension mineral (however, the total solid content including a suspension mineral -- about 10-- it may be about 30 % of the weight), and b about 175-- the liquid nutrition constituent containing at least one sort of minerals chosen from a group including the stabilization system which consists of KERANGAMU which exists in a liquid nutrition constituent by the concentration of about 350 ppm, c dietary fiber and an soybean polysaccharide, and the end of cocoa according to claim 1.

7. 0.5 - 5 % of the Weight of Dietary Fibers Containing Soybean Polysaccharide Exists, and the End of Cocoa is 0.

The liquid nutrition constituent according to claim 6 whose 5 - 5 % of the weight exists.

8. Liquid nutrition constituent according to claim 1 in which said liquid nutrition constituent has heating value of about 500 cl/l - about 2000 cal/l.

9. Liquid nutrition constituent according to claim 1 in which said liquid nutrition constituent has protein, 25 - 40% fat, and heating-value distribution of 40 - 60% carbohydrate about 10 to 20%.

10.a) the total solid content of the nutrition mixture which includes said suspension mineral including i suspension mineral -- about 10-- with the liquid nutrition mixture which is about 35 % of the weight ii) The phase of preparing the mixture containing GERANGAMU which exists in said liquid nutrition constituent by the concentration of about 10-500 ppm, b) The manufacture approach of a liquid nutrition constituent including the phase which covers the liquid nutrition constituent obtained from said phase a over sterilization processing conditions, and the phase which carries out sterile packaging of said liquid nutrition constituent which does not have precipitate to c real target after that.

11. The approach according to claim 10 said liquid nutrition constituent contains the carrageenin further.

12. It is perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation with the improved physical stability, said liquid pharmaceutical preparation contains a stabilization system, and said stabilization system is said pharmaceutical preparation which contains GERANGAMU with a concentration of 10-500 ppm which is high concentration by + in suspending a mineral, fiber, and a flavor agent in the minimum low and precipitate by + for said liquid pharmaceutical preparation having the observation yield stress value of about 0.1 - about 1.0 dyn/cm².

13. Perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation according to claim 12 which contains a suspension mineral by the concentration of about 5 - 35 % of the weight of abbreviation.

14. Perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation according to claim 13 with which a suspension

mineral exists by the concentration of about 10 – 30 % of the weight of abbreviation.

15. Perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation according to claim 14 whose concentration of said GERANGAMU is said less than about 5% of the weight of stabilization system, including further 1 member as which said stabilization system is chosen from a carboxymethyl cellulose and the carrageenin.

16. Perfect Nutrition Liquid Food with Little Precipitate -- it is -- GERANGAMU Pair Carrageenin Weight Ratio of at Least 1:4 -- GERANGAMU and Carrageenin -- Containing -- Said GERANGAMU -- about 10- Concentration Which is about 500 Ppm -- it is -- Said Liquid Food -- 0.05Pa Said food with the viscosity of under s.

17. Concentration of Said GERANGAMU is about 50 – 100 Ppm of Abbreviation, Weight Ratio of GERANGAMU and Carrageenin is at Least 1:5, and Viscosity of Said Pharmaceutical Preparation is 0.04Pa.

Perfect protective foods according to claim 16 which are under s.

18. Phase Which is the Precipitate Reduction Approach of Perfect Nutrition Liquid Pharmaceutical Preparation, and Hydrates a GERANGAMU in Buffer System, b) The phase which mixes said hydration GERANGAMU with the slurry chosen from a protein slurry, a carbohydrate slurry, a fat slurry, and its mixture, and forms a GERAN gum slurry, c) Said approach including the phase which forms the perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation which mixes said KERANGAMU with one or more sorts of slurries, and/or a premix, and has the yield stress of about 0.1 – about 1.0 dyn/cm² including the total solid content of about 10 – 35 % of the weight of abbreviation.

19.a) The liquid nutrient containing about 50 – 90% of the weight of a protein hydrolyzate, the protein system which consists of about 50 or less % of the weight of unhurt proteins [one or more sorts of], the source of b fat, c carbohydrate system, and the stabilizer system containing GERANGAMU of d175–350ppm concentration.

20. The nutrient according to claim 19 with which said protein hydrolyzate is chosen from the group of an soybean hydrolyzate, a milk protein hydrolyzate, and its mixture.

21. The nutrient according to claim 20 with which said source of a fat is chosen from canola oil, an inside chain triglyceride, a marine-products oil, vegetable oil, and its mixture.

22. The nutrient according to claim 20 with which a carbohydrate system is chosen from the group of starch, a malt dextrin, a sucrose, an soybean polysaccharide, and its mixture.

23. It mainly consists of KERANGAMU whose stabilizer systems are the concentration of 225–275 ppm, and said GERANGAMU is KelcoGel. Nutrient according to claim 19 which is F (trademark).

24. Said approach of being the addition approach of GERANGAMU to perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation, and including the phase which forms the underwater dispersion liquid of a (i) GERANGAMU, or the underwater dispersion liquid of (ii) KERANGAMU and sugar, the phase which adds a sequestering agent to the dispersion liquid formed by ba, and forms a solution, and the phase which adds c addition component and forms perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation.

25. The approach according to claim 24 the weight ratio of GERANGAMU and sugar in phase a (i) is 1:20 – 1:10, and a sequestering agent is a sodium citrate.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

GERANGAMU technical field for improving the physical stability of a liquid nutrient This invention relates to liquid pharmaceutical preparation with liquid pharmaceutical preparation and the physical stability which is perfect in **** in a detail and has been improved more.

Background of invention Liquid nutrition industry is the industry of the yearly turnover number of +100 million dols. The pharmaceutical preparation for sucklings and a medical-application nutrient occupy the greater part of this industry. The "perfect nutrition" agent of the pharmaceutical preparation for sucklings, a medical-application nutrient, etc. needs to include these nutrients of a significant level so that it may provide for the body by the capacity which can permit the mineral, the vitamin, the protein, the carbohydrate, and **** of need level. These perfect nutrients can constitute a pharmaceutical preparation intake person's independent nutrient.

Existence of predetermined minerals, such as calcium and Lynn, is very important for the effect of a nutrient. However, existence of the mineral of these high level, protein, and a fat produces many serious problems in manufacture and use of these pharmaceutical preparation.

Perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation has been afflicted by the problem of cream-izing and precipitate. Cream-ization is produced when the lipid globule in a liquid nutrient floats in the upper part of a product. These lipid globules harden and have a possibility of blocking a supply tube and a nipple. In precipitate, the various insoluble components of a liquid nutrient precipitate at the pars basilaris ossis occipitalis of a product container. The precipitate in calcium, Lynn, fiber, and the end of a flavor (for example, cocoa) poses especially a problem. It is easy to precipitate especially the end of cocoa, and it will re-be hard to distribute if it precipitates. Precipitate hardens, and if it becomes the cement pattern matter known as "non-dispersibility precipitate", precipitate of these components will get worse further. "since the problem of non-dispersibility precipitate does not remelt those with three point, and (1) non-dispersibility precipitate in many cases even if it shakes a container -- a liquid nutrient -- a nutrition -- insufficient -- becoming -- (2) precipitate -- a supply tube or a nipple -- closing -- (3) product appearance -- getting worse -- a consumer -- it is rotten" -- it looks like.

Liquid nutrition industry mainly came for reduction of precipitate as much as possible by use of stabilizers, such as carrageenin and a cellulose, conventionally. If the stabilizer system of the conventional technique is used, although formation of non-dispersibility precipitate is overdue, it will have come to prevent it. One description of this invention is in the knowledge that precipitate can be re-distributed after shake, without forming non-dispersibility precipitate of a significant quantity, though GERANGAMU does not necessarily prevent precipitate completely.

In order to cope with precipitate of a perfect nutrient and the problem of cream-izing, many stabilization systems are proposed. However, as for these means, the result is restricted. Although a well-known stabilization system can extend a mineral, fiber, and the suspension time amount in the end of a flavor conventionally, finally it cannot dissolve. Generally as the stabilization system or suspension of insoluble matter, algarroba gum, guar gum, a carboxymethyl cellulose, lambda-carrageenin, konnyaku powder, etc. are used. These stabilizers are "un-gelling."

Or it is known as a "weak gelation" mold. The rate of addition quite high for reaching permissible suspension level (1200 ppm or more) is required for these stabilizers, consequently it becomes hyperviscosity (>50+cps or 0.05Pa.s).

In order to cope with the problem relevant to the physical stability of perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation, the pulverization of the salts added to a liquid nutrient or a mineral is

also examined. In pulverization, salts and/or a mineral are ground to the grain size below about 1 micrometer (ten to 6 m, or "micron").

It is thought that it will be hard that it will come to precipitate if grain size of salts and/or a mineral is made small.

However, once costs start and precipitate arises, even if this approach generally shakes a container, it cannot be re-distributed.

Use of stabilizers, such as carrageenin, a carboxymethyl cellulose, and guar gum, is common knowledge about solid-state food. However, with solid-state food, precipitate and cream-ization hardly become a problem compared with a liquid nutrient. Moreover, when the carrageenin and/or hydrocolloid are used, it has influence on the request viscosity of a liquid nutrient, and a fluidity. The viscosity of the liquid enteral hyperalimentation drug under the shearing stress of various level is the very important description. It is a hyperviscous product ($>0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ or 50cps) under the shearing stress of a high level.

It is not effective in ***** supply or nipple supply. The vocabulary which it "hypoviscosity" Comes to set to this specification and a claim means a liquid nutrient with the viscosity of about $0.05\text{Pa}\cdot\text{s}$ (50cps) ****, when it measures with the block field viscometer which uses #1 spindle by the room temperature and 60rpm. The field of "yield stress" is also important. Yield stress means flowing so that a product can approve in an intubation or nipple supply, if a shear (force measured as dyn/cm^2) is added. One side face of this invention is related with the knowledge of reducing precipitate, while 10–500 ppm GERANGAMU maintains the observation yield stress value of 0.1 – 1.0 dyn/cm^2 .

"Observation yield stress" The becoming vocabulary means not the value guided from the numerical model but the value measured directly.

Hwang's and others U.S. Pat. No. 5,416,077 is indicating 50–1,000 ppm iota-carrageenin and the liquid nutrition constituent which contains kappa-carrageenin by the case. However, this patent is not indicated or suggested about an unexpected result realizable use of GERANGAMU, and by using GERANGAMU with perfect nutrition liquid food.

WO 94/24887 of Clark is indicating the drink stabilization system which is the blend of GERANGAMU and a carboxymethyl cellulose. This application is indicating offering the weak stabilization gel structure to which GERANGAMU / carboxymethyl-cellulose system was suitable for the drink product. Although this application is indicating the stable black cow and fruit juice, it is necessary to use GERANGAMU and a carboxymethyl cellulose (CMC) together. Furthermore, it is said that GERANGAMU does not offer structure sufficient if independent, in order to prevent precipitate. The drink stabilization blend of CMC and GERANGAMU is indicated as it is the weight ratio of about 3:1–20:1.

The European Patent application No. 045437382 of Colegrove is indicating use of GERANGAMU fiber, such as dressings manufactured by the extrusion to a gelation salt bath, and sanitary items.

Furthermore, if coincidence extrusion of other gums may be carried out to GERANGAMU in order to manufacture useful fiber, it will indicate.

Clare's and others U.S. Pat. No. 5,190,778 and No. 5,196,220 are indicating the fermentation malt beverage (Biel) with the improved foam stability, a desirable alcohol content, stickiness, and transparency. It is indicating stabilizing a drink by adding GERANGAMU of the 5 – 400 weight ppm. However, these patents are not suggested or indicated about using GERANGAMU, in order to solve the calcium in perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation, Lynn, an insoluble fiber, and the problem relevant to the precipitate in the end of a flavor (for example, cocoa).

Tang's and others paper "Mechanical Properties of Gellan Gels in Relation to Divalent Cations", Journal of Food Science, Vol

60, No.4, and (1995) have indicated the mechanical property of GERANGAMU containing various polymers and cation concentration. Kel is extensibility under in critical cation level by given GERANGAMU concentration, and this paper says that it is weak, if this level is exceeded. However, this paper is not suggested or indicated about such pharmaceutical preparation being improved by the special solution approach in question relevant to stabilization of perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation, and addition of 10–500 ppm GERANGAMU.

Hannigan is Pseudomonas to Food-Engineering, 55 (1), and 52–53 pages. GERANGAMU manufactured by the fermentation and deacetylation under control of elodea is indicated. GERANGAMU -- gelation -- a cation -- if calcium is needed preferably, it will indicate. GERANGAMU is proposed as substitution of several sorts of commercial gelling agents currently used by food manufacturing. As an application, jelly, a dessert, a retort and super-elevated-temperature (UHT) processing solid-state

food, a drink, and dairy products (ice cream, a cheese head, yogurt, etc.) are mentioned.

GERANGAMU is Kelco. Division of Merck & Co

since — it is sold by the brand name of KelcoGel (trademark). GERANGAMU is known as food, pet food, a body care product, and a multifunctional gelling agent of industrial use. GERANGAMU has use with food approved by U.S. Food and Drug Administration, and is especially developed a pan filling, a confection, icing, frosting, glaze, a jam, jelly, a pudding, and for body care products.

GERANGAMU is Pseudomonas. It is the amount of macromolecules extracellular heteropolysaccharide produced by the fermentation of the elodea culture ATCC31461. During fermentation, oxygen, temperature, and pH are controlled strictly. If it completes in fermentation, GERANGAMU will be isolated from broth by alcoholic extract, and it will dry. It is known that GERANGAMU will form various cations especially calcium (calcium²⁺), magnesium (Mg²⁺), sodium (Na⁺), a potassium (K⁺), and the hydrogen ion (H⁺) and gel from an acid. These cations make the Guerlain molecule meet and form gel. It is known that calcium and magnesium are effective gel formation agents more remarkable than sodium or a potassium.

Historically, calcium and Lynn are made to suspend, and the carrageenin is used in order to reduce precipitate and precipitate condensation. Especially the product containing the calcium, Lynn, the dietary fiber, and other insoluble matter (for example, the end of cocoa) of a high level tends to precipitate, and a common use stabilization system has many problems. Furthermore, as for use of the carrageenin, it turns out that it is the intestines irritant of the intake person of the product containing this stabilizer of a high level, and there is also a country which has not permitted use of the carrageenin in food all over the world.

Therefore, it is necessary to improve the physical stability of perfect nutrition hypoviscosity pharmaceutical preparation, reducing or abolishing use of the carrageenin. Especially the liquid nutrient of this invention fits the pharmaceutical preparation for sucklings, and a medical-application nutrient, or it is expected that this invention is useful also to the arbitration liquid nutrient which had produced the problem of precipitate.

Indication of invention As for a stabilizer ideal for perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation, it is desirable that the following flow profiles are shown at least. (1) Carry out behavior as gel which has hyperviscosity under standing conditions so that insoluble matter, such as calcium, may be suspended during storage. (2) "Flow in the water" (whenever [high pseudo-plasticity]) at the time under notes of intubation supply. (3) If it sets without carrying out disturbance after shake, the reconstitution of the gel possible nearest to the original description will be carried out. This invention indicates the new stabilizer of the perfect nutrient in which these fluidities are shown. Perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation with the improved physical stability is indicated, and by +, since a mineral, fiber, and a flavor agent (for example, the end of cocoa) are suspended in the minimum low and precipitate, said liquid pharmaceutical preparation is sufficiently high concentration at ** in which, as for said concentration, said liquid pharmaceutical preparation had the observation yield stress value of about 0.1 – about 1.0 dyn/cm² including GERANGAMU with a concentration of 10–500 ppm.

The vocabulary "ppm" ppm [the "part per million" used by this specification and the claim or] Becoming is based on weight.

The liquid nutrition constituent containing the liquid nutrition mixture containing the suspension mineral of the concentration of about 5 – 35 % of the weight of abbreviation is also indicated. As mentioned above, a liquid nutrient has the special point that the whole quantity of a food mineral required for the intake patient as an independent nutrient must be supplied. a perfect nutrient — 5 – 35% of the weight of minerals (namely, calcium, Lynn, etc.) — 15 – 25% of the weight of a food mineral may be included still more specifically ten to 30% of the weight more specifically. Thus, the high mineral content also serves as a cause which produces the problem of precipitate for these products.

In another mode, the concentration of this invention of GERANGAMU is less than 5% of the weight of the sum density of a stabilization system (GERANGAMU + carrageenin + carboxymethyl cellulose) including a carboxymethyl cellulose, the carrageenin, and GERANGAMU as a stabilizer system of perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation.

Liquid perfect protective foods with little precipitate are also indicated, said GERANGAMU of said liquid food is 10–500 ppm in concentration including GERANGAMU and the carrageenin in the weight ratio of the GERANGAMU pair carrageenin of at least 1:4, and said liquid food has the viscosity of under 0.05Pa.s (50cp). In a more desirable mode, the weight ratio of GERANGAMU and the

carrageenin is at least 1:5, and viscosity is under 0.04Pa.s (40cp).

As for the liquid nutrient by this invention, it is desirable to use GERANGAMU as an independent stabilizer. The concentration of GERANGAMU of 10–500 ppm is desirable, and it is 50–100 ppm most preferably 20–400 ppm.

The liquid nutrition mixture whose total solid content including said suspension mineral is about 5 – 35 % of the weight of abbreviation, and the liquid nutrition constituent containing the stabilization system which consists of GERANGAMU which exists in a liquid nutrition constituent by the concentration of 10–500 ppm are also offered including a suspension mineral.

(a) The manufacture approach of a liquid nutrition constituent including (i) suspension mineral (however, the total solid content of nutrition mixture including a suspension mineral is taken as about 10 – 35 % of the weight of abbreviation), the phase which manufactures the liquid nutrition mixture containing (ii) GERANGAMU, the phase which carries out sterilization processing of the (b) mixture, and the phase which carries out sterile packaging of the liquid nutrition constituent so that the (c) constituent may not precipitate substantially is also indicated.

(a) The liquid nutrient containing about 50 – 90% of the weight of a protein hydrolyzate, the protein system which consists of about 500 or less % of the weight of unhurt proteins [one or more sorts of], the source of (b) fat, (c) carbohydrate system, and the stabilizer system containing GERANGAMU of (d) 175–350ppm concentration is also indicated.

The addition approach of GERANGAMU to perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation is also indicated, and this approach includes the phase which forms the underwater dispersion liquid of (a) and (i) GERANGAMU, or the underwater dispersion liquid of (ii) GERANGAMU and sugar, the phase which adds a sequestering agent to the dispersion liquid formed in the (b) phase (a), and forms a solution, and the phase which adds (c) addition component and forms perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation.

Furthermore, the liquid nutrition constituent which has the heating value of about 500 cal/l – about 2000 cal/l, and has protein, 25 – 40% fat, and heating-value distribution of 40 – 60% carbohydrate about 10 to 20% is also indicated.

Another side face of this invention offers perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation with the observation yield stress (critical stress which a flow starts) of about 0.1 to 1.0 dyn/cm². Yield stress means the minimum shearing stress or the force with required adding to a still water object, in order to start flow deformation. Use of GERANGAMU of one side face of this invention relates it to the knowledge that perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation with yield stress is obtained. The vocabulary "observation yield stress" yield stress [which is used by this specification and the claim] Becoming means not the yield stress guided from the numerical model but the yield stress of the quiescence sample measured by physical measurement. The advantage with yield stress is in the point that a nutrient does not move (flow) until the force is applied. Therefore, although a mineral does not precipitate thru/or sediment by the gel structure, if the force is applied to a product (shake under notes, or pumping), the gel structure will break easily and will serve as an easy flow liquid. The examples of the matter with yield stress are catsup, mustard, toothpaste, mayonnaise, and various polymer solutions. One side face of this invention is in the perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation which is shear adhesiveness-reducing nature as a product flows freely by the shear rate at the time under notes of consumption. It is thought by the interaction of the component of GERANGAMU and a liquid nutrient that a weak three-dimensional network is formed. This network structure maintains the stability of a product emulsion and suspension.

Perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation with the improved physical stability containing at least one sort of ingredients chosen from a group including a dietary fiber, an soybean polysaccharide, and the end of cocoa is indicated. Since liquid pharmaceutical preparation has the yield stress of about 0.1 – about 1.0 dyn/cm², this liquid pharmaceutical preparation contains the stabilization system containing GERANGAMU with a concentration of 175–350 ppm which is sufficiently low concentration.

The precipitate reduction approach of perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation is also indicated. This approach is (1) GERANGAMU. The phase hydrated in a buffer system, the phase which mixes GERANGAMU which carried out (2) hydration with the slurry chosen from a protein slurry, a carbohydrate slurry, a fat slurry, and its mixture, and forms a GERAN gum slurry, and the phase which forms the perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation which mixes (3) GERAN gum slurry with one or more sorts of slurries and/or a premix, and has the yield stress of about 0.1 – about 1.0 dyn/cm² including the total solid content of about 10 – 35 % of the weight of abbreviation are

included.

Nutrition industry has spent the great effort, in order to solve a special problem to medical application and the nutrient for sucklings. The problem of these perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation is special. Other food, such as yogurt, does not need to send all or the considerable parts of a vitamin required for average Homo sapiens, a mineral, a fat, and proteins. Therefore, solution of the problem of precipitate and cream-izing will satisfy the old pending question in this very special industry.

Other side faces and advantages of this invention are specified by the following explanation, an example, and the claim.

detailed description the primary structure of GERANGAMU -- a line -- it consists of tetrasaccharide repeating structures.

Each repeating unit includes four sugar units of 1, 3-beta-D-glucose, 1, 4-beta-D-glucuronic acid, 1, and 4-beta-D-glucose and 1, and 4-alpha-L-rhamnose. The molecular weight of GERANGAMU may be about 4×10^5 - 6×10^5 dalton of abbreviation. Such gums are supplied as smooth powder containing about 10 - 15% of the weight of moisture.

"GERANGAMU" used by this specification and the claim -- the vocabulary -- living thing

Pseudomonas The amount of macromolecules extracellular heteropolysaccharide produced by the fermentation of elodea is meant. Pseudomonas If the fermentation of elodea is completed, viscous broth will be sterilized and a viable cell will be killed before recovery of gum. If it collects from broth directly, the gum of the natural gestalt or a high acyl gestalt will be obtained. If it collects after the deacylation by alkali treatment, the gum of the low acyl gestalt will be obtained. It is known that an acyl group will affect a gel property.

GERANGAMU of current and three gestalten is Kelco. Division of Merck & Co., San It is marketed from Diego and California. The 1st gestalt is K9A50 which is GERANGAMU of a non-[industrial] founding gestalt. The 2nd gestalt is food and industrial KelcoGel (trademark) GERANGAMU. The 3rd gestalt is a microorganism culture medium, plant tissue culture, and Gelrite (trademark) GERANGAMU for physic. In the desirable mode of this invention, GERANGAMU of a KelcoGel (trademark) gestalt is trade names KelcoGel (trademark) and KelcoGel. F (trademark), KelcoGel BF.BF-10 (trademark), KelcoGel JJ (trademark), KelcoGel IF (trademark) and KelcoGel It is the product marketed by CF.CF-10 (trademark). The optimal GERANGAMU is KelcoGel. It is F (trademark). For example, much solid-state food, such as a pie filling, jelly, a jam, and yogurt, is using GERANGAMU. It became clear that the result of having excelled when GERANGAMU was mainly added, though it was not independent to perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation could be attained as a result of efforts of this invention persons. When iota-carrageenin exists, the weight ratio of GERANGAMU and KARAKENAN must be 1:4 or more.

The example of the useful carrageenin is FMC at this invention. It is iota-carrageenin currently sold by trade name Viscarin(trademark) SA-359 from Corporation. Viscarin(trademark) SA-359 are the comparatively weak Kel-ized carrageenin. Useful various GERANGAMU and carrageenin of a gestalt are marketed from many manufacturers by this invention the passage obvious to this contractor. The tide which adds a GERANGAMU stabilizer system to a nutrient is sufficient at the arbitration time which had added the conventional stabilizer to for example, the protein slurry, the carbohydrate slurry, and the fat slurry, and a manufacture terminal point (just before packaging) is sufficient as it. As a result of trial-and-error, although the desirable addition points of GERANGAMU were a hydrocarbon / mineral slurry, things became clear. A medical-application nutrient is manufactured by generally mixing various preparation slurries and premixes. GERANGAMU should care about the point which should be completely carried out hydration by the buffer system (namely, sodium citrate) before addition of mineral cations, such as calcium. For example, if a cation exists by low concentration comparatively, the temperature of 0.004 % of the weight which GERANGAMU hydrates will become high. If GERANGAMU is hydrated proper before being exposed to a cation, the yield stress of proper level will be obtained and the property of GERANGAMU will be acquired with perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation.

When GERANGAMU low-concentration by perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation was used, it became clear that the comparatively weak three-dimensional network which holds a mineral and a lipid globule effectively was formed into a nutrition matrix. Precipitate, cream-izing, and sedimentation decrease by holding a mineral to this weak three-dimensional network.

The concrete concentration of GERANGAMU may be 10-500 ppm depending on addition of the specific mold of a product matrix, a class, and other stabilizers. Some fluidities are required for a

liquid nutrient. For example, a product exceeds about 0.1 dyn/cm² and is 1 preferably. It has the yield stress (critical stress which a flow starts) which is less than 0 dyn/cm². As a comparison, water has the yield stress value of about 0.0. Furthermore, GERANGAMU makes a liquid nutrient shear adhesiveness-reducing nature remarkably, and a product can flow freely by the shear rate at the time under notes of consumption.

Example I GERANGAMU in a medical-application nutrient A nutrition is a serious problem at a respiratory failure patient. A chronic respiratory disease patient and a respiratory failure inpatient have a high incidence rate with a poor nutrition. The patient who attached the respirator is medicated with the medical-application nutrient which fills a special demand of a respiratory failure patient in many cases.

Pulmocare (trademark) is Ross. Products Division of Abbott It is the nutrient marketed from Laboratories, Columbus, and Ohio. Pulmocare (trademark) is the high fat and low carbohydrate enteral pharmaceutical preparation which were meant so that the total food demand of a tubercular patient might be filled. This medical-application nutrient can be used also as an auxiliary nutrition of general diet, or a chronic-artificial-respiration patient has much way which carries out intubation supply. In order to evaluate the effectiveness of use of GERANGAMU by this invention, the Pulmocare (trademark) mold medical-application nutrient was prepared under existence of a stabilization system and under absent. Basic pharmaceutical preparation was prepared by the approach of a publication, and the same approach except for the point which does not add a stabilization system to U.S. Pat. No. 5,223,285 used as some of these specifications as reference works. In this example, this pharmaceutical preparation is used as contrast. In experiment pharmaceutical preparation, it is Kelco. Division of Merck & KelcoGel which is the product of Co. F (trademark) GERANGAMU 75ppm were added.

0.23kg (8 unciae) glass bottle or the metal can was filled up with contrast and experiment pharmaceutical preparation, they were sealed, and it sterilized with the retort heater with an agitator. Standing preservation of the contrast after sterilization and the experiment sample was carried out for six months.

Precipitate of a sample, viscosity, joint precipitate, and uncombined precipitate were examined after preservation for six months. Precipitate is the pharmaceutical preparation phase separation phenomenon in which an insoluble mineral particle, denaturation protein, etc. sediment at the bottom of a pharmaceutical preparation container, and form a layer.

Precipitate sediments further, and solidifies and it is much more hard coming to distribute it as pharmaceutical preparation ages.

If it shakes, precipitate stops at the bottom of a pharmaceutical preparation container, or depending on the dispersibility of precipitate, it will move and it will re-(in the case scatteringly) suspend. It becomes impossible to suspend the precipitate particle or flake re-suspended immediately in the standing for less than several minutes. If it shakes, it can re-suspend, but shortly after putting, the precipitate which precipitates again as a particle or a flake will be called "uncombined" precipitate. The precipitate which stops at the bottom of a pharmaceutical preparation container is called "joint" precipitate. Since existence of "association" and "uncombined" precipitate worsens the functionality, the functionality, and nutrition quality of pharmaceutical preparation, it is very harmful.

"Association" and the "uncombined" sedimentation test which were used in order to evaluate this invention were carried out by carrying out visual grading of each precipitate according to the grade [like] indicated below, after filling the sedimentation test container with the sample whole quantity shaken first and making two sorts of precipitate separate.

The grade of "joint" precipitate was determined based on the rate of the bottom of the pharmaceutical preparation container of the origin actually covered by precipitate. The numeric value of 1-6 was assigned according to how much the bottom of a container is covered with joint precipitate.

After the grade of "uncombined" precipitate moved the sample, it was determined based on the precipitate particle which reprecipitated at the bottom of a sedimentation test container, or the grain size and distribution density of a flake by the first standing for less than 2 minutes. The distribution density of an uncombined precipitate particle or a flake was also measured. The level of particle distribution density was expressed with the grade of uncombined precipitate using the numeric value of 1-6. Furthermore, the size range of the maximum uncombined precipitate particle or a flake was expressed using the capital letter of A-F. The numerical grade and the alphabet grade were synthesized and uncombined precipitate was evaluated.

Association in a sample and distribution of uncombined precipitate are influenced whenever [shaking / a sample]. Therefore, the sample was shaken to homogeneity using the machine so that a reproducible result might be obtained.

Class, such as a grade of joint precipitate: Explanation 1: With no precipitate.

2: Even one eighth of the bottoms of a container is covered by precipitate.

3: $1/8 - 1/4$ of a bottom are covered by precipitate. [of a container]

4: $1/4 - 1/2$ of a bottom are covered by precipitate. [of a container]

5: Although it is not all of the bottoms of a container, $1/2$ or more is covered by precipitate.

6: The bottom of a container is completely covered by precipitate.

Class, such as a grade of uncombined precipitate: Explanation 1: With a precipitate particle or no flake.

2: An A-C precipitate particle or less than [flake 2.0 piece/cm²], however a total of C particles [six or less].

3: An A-D precipitate particle, or 2.0-3.9 flake [/cm]², however a total of D particles [two or less].

4: An A-E precipitate particle, or 4.0-7.9 flake [/cm]², however a total of E particles [two or less].

5: An A-F precipitate particle, or 8.0-12 flake [/cm]², however a total of F particles [two or less].

6: Precipitate particle or flake > After moving 12 2, sum total F particle >2, or samples /cm, the bottom of a container is completely covered by precipitate by the first standing for less than 2 minutes.

The as-follows definition of the size range is carried out.

A=0.2-1.0mm B=1.1-2.0mm C=3.1-4.0mm D=4.1-10.0mm E=10.1-20.0mm F> 20.0mm.

Machine shake of the sample was carried out, each container was toppled horizontally, and it put on the horizontal position.

The specimen container was maintained in the location until it opened in order to move a liquid on a next step story. Time amount after shaking a sample solution object until it moves was made into less than 3.5 minutes.

The lid was all removed, the container was opened and the cylindrical shape sedimentation test container of a suitable dimension was immediately filled with the liquid. The original specimen container which became empty is made reverse, it puts on a towel etc., and in order to make subsequent joint precipitate grading easy, discharge absorption of the residual liquid was carried out. After moving a sample, the cylindrical shape trial container to which the liquid sample was paid for at least 2 minutes is put, it prepared for the next uncombined precipitate grading, and the precipitate particle or flake migration re-suspended was made to sediment at the bottom of a container. Next, by estimating the rate of the bottom of the specimen container actually covered by joint precipitate, visual grading of the joint [having adhered to the bottom of the original specimen container] precipitate was carried out, and the number of grades was assigned.

After moving the sample, uncombined precipitate of the bottom of a cylindrical shape sedimentation test container was graded in the standing of 2 minutes - 1 hour. Counting of the number of a grain-size >0.2mm (inside of one grid of a template) uncombined precipitate particle or flakes was carried out by using the template for area indexes, proper lighting, and a sedimentation test container. The average particle number per grid (per cm²) was calculated, and the uncombined precipitate grade was determined using this.

Viscosity was measured with the Brookfield viscometer which uses RV#1 spindle at a room temperature.

The result of the physical stability test in 0:00 and six months is shown in Table 1.

Table I 0 and six-month data of a physical stability result

試料	液体沈殿 +		粘度 Pa·s × 10 ³		結合沈殿		非結合沈殿	
			0 M	6 M			0 M	6 M
対照 *	6	5	21.4	20.6	5	5	1	3D
実験 **	5	5	34.2	22.8	4	4	1	1
Pulmocare [®] ++	NT	NT	16.3	17.6	NT	5	NT	3C

It does not NT = examine.

* Stabilizer addition is not carried out.

** *75 ppm GERANGAMU.

+ The point of not shaking a container before evaluation is removed and it is the same trial as joint precipitate.

+ The result of +Pulmocare (trademark) molded goods is ** by the average of three manufacture trials. ** and a stabilizer system were 40 ppmkappa-carrageenin.

Although the viscosity of pharmaceutical preparation is equivalent so that clearly from the above-mentioned data, precipitate has remarkably less pharmaceutical preparation which added GERANGAMU. Furthermore, the stability six months after experiment pharmaceutical preparation compares both association and uncombined precipitate with a commercial Pulmocare (trademark) product has been improved. Although other stabilizers, such as carrageenin, reduce precipitate and can suspend some powder additives, they serve as nonpermissible hyperviscosity. Hyperviscosity brings about over a nonpermissible throat and a poor fluidity. Therefore, it deserves special mention that GERANGAMU can improve physical stability by the minimum increment in viscosity.

Example II Calcium and Lynn delivery There are [that it is the independent nutrient of the patient who cannot carry out the ingestion of a consciousness losing patient or the food, or] many medical-application nutrients as mentioned above. Generally these patients take in a medical-application nutrient from a nasogastric tube or a gastric-fistula tube. It is also common to use an enteral pump for a patient, in order to prescribe a nutrient for the patient over a long period of time in carrying out intubation supply.

Generally, about 1l. medical-application nutrient is prescribed for the patient with a pump over 24 hours.

When precipitate arises during storage of a nutrient and administration, the dose of a mineral (for example, calcium and Lynn) becomes inadequate, and there is a possibility of getting a supply tube blocked further.

In this experiment, contrast and experiment pharmaceutical preparation were violently shaken using the mechanical shaker, and it put into the enteral supply container which connected the supply tube pump set, the 8 French enteral supply tube, and the enteral feed pump. The pump was set up so that o'clock might be sent in 30cc /by supply for simulation 8 hours. All delivery samples were collected from each equipment 8 hours after, it agitated violently, and the quality of precipitate was distributed. Next, the aliquot of a sample was analyzed about calcium and Lynn.

Table II shows the result of this experiment. The strengthening level of each component and strengthening recovery % are indicated.

"Strengthening level" is level which adds each component to a medical-application nutrient at the time of manufacture.

A strengthening recovery percentage expresses the percentage of the strengthening level of each component sent through a supply tube.

Table II Calcium and pump delivery of Lynn

試料強化	ミネラル	強化	8 時間供給	回収率 - mg/L*の%	
			mg/L		
0 M	6 M				
対照	Ca	1370	1037	77	48
	P	1328	1030	78	69
実験	Ca	1370	1302	95	94
	P	1328	1223	92	91

* The average result of two trials.

The above-mentioned data show clearly that it is effective in GERANGAMU promoting calcium and substantial delivery of Lynn over the days of supply for 8 hours. Furthermore, calcium and the Lynn delivery of a substantially low thing of the contrast for 0:00 and six months (0m and 6m) are clear from this experiment. According to the precedence trial of the Pulmocare (trademark) product (40 ppm carrageenin) which used this same trial, the strengthening recovery percentage of OM was 60 - 69% from calcium (4 times trial). The product value of 4M was 28 - 58% from calcium, and was 71 - 89% in Lynn. On the other hand, use of GERANGAMU acquires delivery and stability of level with good all after 0:00 and six-month storage. It is expected that it is deposited in a tube or has stopped at a container as association or uncombined precipitate since the mineral in a contrast sample and a commercial product was not supplied.

Example III It was operated like the procedure of Example I except having added 350 ppm iota-carrageenin to the contrast sample. The result of an initial stability test is shown in Table III.

Table III Initial physical stability result

試料	液体沈殿 *	粘度 Pa·s x 10 ³	結合沈殿
対照	3	34.8	5
350 ppm - iota			
実験	2	32.6	2
75 ppm ゲランガム			

* Remove the point of not shaking a container before a trial and it is the same trial as joint precipitate.

This example fully proves that it is very effective in GERANGAMU suppressing precipitate for viscosity to increment **** as compared with iota-carrageenin currently used commercially. Furthermore, the addition level of GERANGAMU was about 20% of iota level. As most important point, use of GERANGAMU decreased the amount of joint precipitate remarkably.

The nutrition (calcium, P) by which generally could not distribute it even if it agitated joint precipitate violently, therefore the trap was carried out to the bottom of a container cannot be used for a consumer, but since pharmaceutical preparation becomes poor in a nutrition if absent, the fact which is a stabilizer that GERANGAMU improves a joint precipitate score in dominance is important for it. Furthermore, GERANGAMU pharmaceutical preparation did not produce additional cream-ization covering storage life.

Example IV Medical-application nutrient containing fiber Adding a dietary fiber to a nutrient came to be remarkably liked in recent years as the physiological advantage which takes in fiber became clear. The advantages of fiber intake are improvement of control of diarrhea, and an intestines function, an improvement of the number of the BIFIDASU bacilli in intestines, etc.

If it adds to the liquid nutrient which many desirable sources of a dietary fiber, such as for example, an soybean polysaccharide, are insolubility in many cases as one of the main problems accompanying the dietary fiber addition to a medical-application nutrient, and is easy to produce precipitate and phase separation from the first, a problem will only get worse. A typical medical-application nutrient

contains dietary fibers, such as an soybean polysaccharide of about 0.5 – 5.0 % of the weight of abbreviation.

Medical-application nutrition industry tends to face to an illness proper product. One example of an illness proper product is an above-mentioned Pulmocare (trademark) enteral hyperalimentation drug for a respiratory system depression patient. Another example of an illness proper product is a human immunodeficiency virus infection patient (AIDS).

It is the Advera (trademark) enteral hyperalimentation drug made into the object. Advera (trademark) is Ross. Products Division of Abbott It manufactures and sells from Laboratories, Columbus, and Ohio.

This medical-application nutrient contains the protein system which consists of mixture of hydration soybean protein and unhurt protein. One of the problems accompanying use of the hydration protein in a medical-application nutrient is related to the physical stability of pharmaceutical preparation. Since protein is disassembled during hydrolysis, the capacity to act as an emulsifier declines. Therefore, there are (1) insolubility dietary fiber and two unsolved problems of (2) hydration protein in products, such as Advera (trademark), at the point of product stability.

The trial of the enteral hyperalimentation drug containing hydration protein and unhurt protein is indicated by DeWille's and others U.S. Pat. No. 5,514,655. This patent has also indicated the attempt of the conventional technique over the problem of precipitate. U.S. Pat. No. 5,514,655

***** carries out to some of these specifications as reference works.

In Cope's and others U.S. Pat. No. 5,403,826, it is Advera (trademark).

The ***** approach is indicated. Instruction of U.S. Pat. No. 5,403,826 carries out to some of these specifications as reference works.

In this experiment, the present Advera (trademark) product containing the 50 ppmkappa-carrageenin and the 300 ppmiota-carrageenin was used as a contrast constituent. Experiment pharmaceutical preparation is 175, 225, 275, and 350 ppm KelcoGel. F (trademark) GERANGAMU was added. Contrast and experiment pharmaceutical preparation were evaluated about fiber precipitate, the rate of flow and calcium, and delivery of Lynn.

It became clear that the place which used the procedure indicated in the example 11, and all experiment samples sent at least 125% of efficacy display level for calcium and both of Lynn. The experiment sample which added 275 ppm GERANGAMU is best, and effectiveness is >150% *****.

The gravity rate of flow of an experiment sample fell from GERANGAMU 175ppm 562ml/to 350 ppm 318ml/o'clock. The gravity rate of flow of contrast was 789ml/o'clock.

It functions as the weak gel structure of GERANGAMU stabilizing a product and suspending insoluble minerals, such as calcium, so that it may be observed with a Pulmocare (trademark) product, but when it is used with a high level, viscosity may increase a little and the gravity rate of flow may fall. Although gravity feed generally was not recommended by Advera (trademark), the pharmaceutical preparation which added GERANGAMU had very good enteral pump delivery by shear adhesiveness-reducing nature.

In order that the minimum shear added into a pumping might reduce the viscosity of pharmaceutical preparation and might enable a proper flow, it came out enough and a certain thing became clear. It also became clear that the calcium and Lynn which were collected from all experiment samples exceeded efficacy display level by pumping trial for 24 hours. The place which paid the sample to the transparence container and inspected it visually, and contrast produced the phase separation which can be recognized within one week. When an insoluble fiber began to have precipitated, the phase separation which can be recognized became very clear. The contrast pharmaceutical preparation of this defect was remarkably more remarkable than the experiment pharmaceutical preparation which added GERANGAMU. The permissible level of GERANGAMU in Advera (trademark) molded goods may be 225-275 ppm. The best pharmaceutical preparation in the examined pharmaceutical preparation added about 275 ppm GERANGAMU. It became clear by adding GERANGAMU that Advera (trademark) molded goods were intentionally improvable as a result of this experiment. GERANGAMU interacts with dietary fibers, such as an soybean polysaccharide, advantageously, and is considered to increase the suspension to a liquid nutrient remarkably. Furthermore, since a permissible fluidity is reached, GERANGAMU forms the shear adhesiveness-reducing nature elasticity gel which needs only the minimum shear.

Example V The end of cocoa was added 1% and the procedure of Example I was used except having prepared the Pulmocare (trademark) mold pharmaceutical preparation containing a chocolate flavor.

Since there is an inclination which forms the hard precipitate which is [re-] hard to distribute once it is very easy to precipitate and insolubilizes the end of a flavor in the end of cocoa etc., the physical stability of a medical-application nutrient is worsened further. The typical medical-application nutrient contains the end of a flavor in the cocoa end of about 0.5 – 5.0 % of the weight of abbreviation etc. The contrast pharmaceutical preparation of this example added 40 ppm K-carrageenin, and experiment pharmaceutical preparation added 75 ppm GERANGAMU. Table IV shows the result of initial physical stability.

表 IV

チョコレート風味 Pulmocare®

試料	液体沈殿	粘度 Pa·s x 10 ³	結合沈殿
Choc - 40 ppm Kappa	6	27.1	5
Choc - 75 ppm ゲランガム	5	41.1	3

Each of calcium of contrast and experiment pharmaceutical preparation and Lynn delivery was almost equal to about 100% strengthening.

This example shows that association and an uncombined precipitate grade are improved intentionally, when GERANGAMU is used as a stabilizer. GERANGAMU also realizes very desirable calcium and Lynn delivery. Although experiment (75 ppm GERANGAMU) pharmaceutical preparation has a further a little high gel score, since formation of the elasticity gel structure is indispensable to the stabilization effect of GERANGAMU, such a score is ****(ed) when desirable. As for the pharmaceutical preparation which added GERANGAMU, a cream-ized defect was not observed covering storage life (12 months). Physical stability and hypoviscosity (0) which were excellent when GERANGAMU to about 75 ppm was used for pharmaceutical preparation according to this trial. It can be concluded that the medical-application nutrient containing a chocolate flavor with under 05Pa.s can be manufactured.

The additional trial which measures the yield stress value and viscosity of each sample with the increase of a shear rate was also carried out by these samples. Experiment pharmaceutical preparation was yield stress 0.5677 dyn/cm², and contrast pharmaceutical preparation was 0.3981 dyn/cm². The viscosity of experiment pharmaceutical preparation is a shear rate 1. It was 0.04393Pa.s in the 292-/second. Table V shows the viscosity of each pharmaceutical preparation in accordance with the increment in shear level.

表 V

剪断速度 ⁻¹ /秒	実験製剤の粘度 Pa·s	対照製剤の粘度 Pa·s
1.292	0.04393	-
2.129	-	0.0187
23.31	0.03182	-
38.95	-	0.01829
47.73	0.02779	-
73.65	-	0.01777
77.98	0.02579	-
497.1	-	0.01738
501.1	0.02121	-
1090	-	0.01700
1115	0.01958	-
1486	-	0.01689
1490	0.01955	-

This data proves the shear adhesiveness-reducing nature of the nutrient which used this invention so that it might indicate on these specifications. Please care about that the pharmaceutical preparation by this invention has the high initial viscosity which will fall shortly after adding a shear. This property of GERANGAMU participates in this invention satisfying the old pending question of medical-application nutrition industry, and moving forward the latest technique of the medical-application nutrient field. Furthermore, the shear adhesiveness-reducing nature of this invention improves over [of a nutrient] a throat, and promotes intubation supply.

Since it is thought that the viscosity of shear adhesiveness-reducing nature pharmaceutical preparation is quite low under the actual service conditions under intubation supply or notes etc., also when the evaluation of a product based on the Brookfield viscosity in the shear rate of 13 round-trip second is taken, a certain thing is also clear from the above-mentioned data. The viscosity under notes (100 round-trip second) or under intubation supply is actually the especially important physical description of product performance.

Example VI Ensure (trademark) is Ross. Products Division of Abbott It manufactures and sells from Laboratories, Columbus, and Ohio. As mentioned above, if the end of cocoa is used with perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation, the problem of physical stability will only get worse.

Similarly, as mentioned above, if fiber exists in these constituents, association in these pharmaceutical preparation and formation of uncombined precipitate will be puffed up further.

In this experiment, two batches of the chocolate flavor Ensure (trademark) were prepared. Viscarin (trademark) SA-359 (iota-carrageenin) 350ppm which is the product of FMC of the whereabouts were added to contrast at Philadelphia and Pennsylvania. 75 ppm GERANGAMU (KelcoGel F (trademark)) was added to experiment pharmaceutical preparation. It is a sample 802 (ml)

The end was sterilized after carrying out packaging to a glass bottle. The storage-life trial was carried out in 3, 6, 9, and 12 months.

Both of the samples were used as solid content, an about 3.5 - 3.6-% of the weight fat, and 3.7 - 3.8-% of the weight protein about 21% of the weight.

As indicated in the Example I, association and an uncombined sedimentation test were carried out. The data of a physical soundness test are shown in front VI.

表 VI

チョコレート風味 Ensure® の 12 カ月 物理的 安定性

試料	結合沈殿				非結合沈殿			
	3M	6M	9M	12M	3M	6M	9M	12M
350ppm ι-カラゲナン を加えた対照	4	2	5	5	6E	1*	6D	6D
75ppm ゲランガム を加えた実験製剤	4	2	5	5	1	1	1	3B

* It is thought that an abnormality grade is based on bottle fluctuation and/or an examiner's end **. This data shows clearly that GERANGAMU reduces formation of uncombined precipitate remarkably by the concentration of 1/about 5 of the concentration of the carrageenin accepted commercially. It is thought that class, such as calling it 3B of the experiment pharmaceutical preparation of 12-month storage, is depended unripe [bottle fluctuation and/or an examiner]. Anyway, the twice of contrast of class, such as calling it 3B of a GERANGAMU sample, were good. Meaning that class, such as calling it 3 to 6, is 1/2 of contrast of the flake or particle number of a GERANGAMU sample, class, such as calling it B to D, means that the grain size of a GERANGAMU particle is 1/2 of a contrast particle. furthermore, the experiment pharmaceutical preparation which added GERANGAMU for three months according to data -- after the standing during 2 minutes -- a particle or a flake -- not existing (uncombined precipitate grade 1) -- the contrast which added the carrageenin was grade 6E (a precipitate particle or flake grain size of 10.1-20.0mm).

Example VII This experiment compared independent use of GERANGAMU with concomitant use of GERANGAMU and other commercial stabilizers, and independent use of a commercial stabilizer. Basic pharmaceutical preparation was made into the vanilla bean flavor Ensure containing fiber (trademark) which contains dietary fiber blend 3.8g per 237ml of pharmaceutical preparation. The fiber blend was made into the soybean polysaccharide 75.8% of the weight with weight oat fiber 24.2%. A stabilizer system was not added to a contrast sample, but various stabilizers as shown in Table VII were added to experiment sample VIIA-VIIE.

Contrast and experiment pharmaceutical preparation were prepared and sterile packaging was carried out to 237ml plastic envelope. The information about sterilization processing and packaging is indicated by Pasternak's and others U.S. Pat. No. 5,303,325. Instruction of U.S. Pat. No. 5,303,325 carries out to some of these specifications as reference works. After storing a sample for six months, it was estimated that physical stability indicated in the Example I. The result of a six-month stability test is shown in Table VII.

表 VII

無菌処理繊維入り Ensure® の 6 カ月安定性データ

試料	結合沈殿	非結合沈殿
0 ppm 安定剤対照	6/4.0*	1
50 ppm グランガムを 加えた実験製剤 VII A	5/1.0*	1
100 ppm グランガムを 加えた実験製剤 VII B	5	1
50 ppm グランガムと 100 ppm Avicel® を加えた実験製剤 VII C	5	1
50 ppm グランガムと 1000 ppm Avicel® と 200 ppm ι -カラゲナン を加えた実験製剤 VII D	5	1
50 ppm グランガムと 1500 ppm Avicel を加えた実験製剤 VII E	5	1
500 ppm Recodan® を加えた実験製剤 VII E	6/2.0*	4D

* Precipitate depth (mm).

+ Avicel(trademark) Cellulose Gel is FMC and Inc.
since — it is the microcrystal cellulose marketed.

+ +Recodan(trademark) CM is Grinsted of the Kansas whereabouts. They are the emulsifier/stabilizer marketed from Products.

Recodan (trademark) is monochrome and diglyceride, the carrageenin, and GUA. It is the mixture of - gum and is ** about the fat of a product, and separation for cocoa with the product containing cocoa. It is advertized that it is useful at that of **.

If GERANGAMU is used together with independent use or other common use stabilizers so that clearly from this experiment, stability desirable to the perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation which carried out aseptic will be acquired. If independent use of GERANGAMU is carried out by about 100 ppm, a nutrient will actually be provided with stability better than the case where 500 ppm (Recodan (trademark)) of common use stabilizers currently recommended with this kind of product are added. This surprising result means that a raw material and processing costs can be saved by carrying out independent use of GERANGAMU. Furthermore, there is no problem on the medicine reported by the carrageenin or the microcrystal cellulose and regulation in GERANGAMU. Example VIII Addition of GERANGAMU This experiment examined the adding point of GERANGAMU under manufacture of perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation. KelcoGel It experimented in a large number which are indicated below as GERANGAMU using F (trademark) by the laboratory scale.

First, GERANGAMU was added to the hot water (180 degrees F) which added the citric acid of

pH2.20. The dissolution was not carried out although gum powder was distributed in the solution. KOH was added to dispersion liquid and pH was set to about 12.0. By about 12.0 pH, GERANGAMU was dissolved completely.

In the next experiment, powder gum 2g was added to about 400g of heat (190 degrees F) corn oil. The dissolution (hydration) was not carried out although gum was distributed under mild churning.

In the next trial, GERANGAMU was added to the hot water (about 185 degrees F) of pH7.0. When about 2g gum was added to the bottom of mild churning, it could not distribute but the "fish eye" was formed. A fish eye is a GERANGAMU particle which forms the gel ball which condenses (an aggregate is formed) and appears like the eye of a fish in dispersion liquid. When pH of dispersion liquid was lowered to 3.0 or pH was raised to about 12, gum did not dissolve.

In the next experiment, after adding GERANGAMU to cold water, dispersion liquid were heated to 175–185 degrees F. Gum was distributed easily and condensation or fish eye formation was not observed. Next, when 2.02g of sodium citrates was added, the solution became transparency and it was shown that GERANGAMU dissolved (hydration).

Gum will be dissolved or hydrated, if GERANGAMU can be added to cold water, without forming an aggregate and sequestering agents, such as a sodium citrate, are added so that clearly from this experiment.

The hydrothermal solution of tricalcium phosphate was formed in the next experiment. Next, GERANGAMU was added to the bottom of mild churning. It did not distribute but gum formed the fish eye. It is thought that this addition approach is nonpermissible in commercial production.

In the next experiment, the dryblend of GERANGAMU was carried out to the sucrose by the ratio (GERANGAMU4g: sucrose 40g and GERANGAMU0.4g : sucrose 4g) of 1:100 and 1:10, and it added to hot water. GERANGAMU was dissolved, when dispersion liquid were formed immediately and 2.02g of sodium citrates was added. It became clear that the ratio of 1:20 is the optimal.

How to add GERANGAMU to perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation with a commercial item as a result of these trials, (a) It became clear that the underwater dispersion liquid of (i) GERANGAMU or (ii) GERANGAMU, the phase that forms the underwater dispersion liquid of sugar, such as a sucrose, the phase which adds a sequestering agent to the dispersion liquid formed in the (b) phase (a), and forms a solution, and the phase which adds (c) addition component and forms perfect nutrition liquid pharmaceutical preparation were included. In a desirable mode, in addition to hot water, dispersion liquid are formed, after carrying out the dryblend of GERANGAMU to a sucrose by the weight ratio of 1:20–1:10. Then, an addition component is added after adding sequestering agents, such as a sodium citrate, to GERANGAMU / sucrose dispersion liquid. In order for a perfect nutrient to realize the perfect advantage of this stabilizer, the nearly perfect hydration of GERANGAMU is required.

Availability on industry The liquid nutrient manufactured by this invention has the physical stability improved about cream-izing and precipitate so that clearly from the above data. The problem which encounters in case medical application and the nutrition industry for sucklings manufacture the product in which good storage life (product stability) is shown is special. It has not yet come to offer the hypoviscosity solution with which these products have the high content of solid content (for example, a mineral, a vitamin, a flavor, and fiber), and nutrition industry is satisfied of this old pending question since viscosity is high. Nutrition industry came to be able to carry out manufacture supply of the liquid nutrient without the problem of precipitate by the knowledge indicated to this invention. More, in the detail, when it measured by calcium and delivery of Lynn, while GERANGAMU promoted delivery of sufficient insoluble nutrient (for example, mineral), implementation ***** became clear reduction of desirable viscosity, a good fluidity, and precipitate. GERANGAMU prevented the condensation in the end of a flavor in the end of cocoa etc., and improving the suspensibility of an insoluble fiber was also proved. Since the phase separation which can be recognized has a possibility that it may seem that the product rotted and cream-ization has a possibility of worsening proper delivery of nutrients, such as protein and a lipid, especially this point is important. Furthermore, since it is easy to decompose under low shear conditions, the weak gel structure of GERANGAMU is convenient to intake. Furthermore, GERANGAMU is easy to come to hand and does not have a physiological bad influence.

One of the important advantages which use GERANGAMU with a perfect nutrient reduces superfluous strengthening of calcium and pharmaceutical preparation including Lynn, and it is in the point that it can be in agreement with need intake and/or an efficacy display for one day, about delivery of these minerals. Since superfluous strengthening level of a perfect nutrient can be made

low, an economic point advantage is acquired.

Although the liquid nutrient indicated on these specifications and its manufacture approach constitute the suitable mode of this invention, this invention is not limited to this specific pharmaceutical preparation, but if modification various by within the limits of this invention indicated to a claim is possible, he should understand it.

[Translation done.]